DIE BEDEUTUNG DES ANTITHROMBIN III BEI LEBERERKRANKUNGEN EINE RETROSPEKTIVE STUDIE

von

Gregor Schwandner

1981

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535703_0019

Aus dem Institut für Blutgerinnungswesen und
Transfusionsmedizin
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. H. T. Brüster

DIE BEDEUTUNG DES ANTITHROMBIN III BEI LEBERERKRANKUNGEN
EINE RETROSPEKTIVE STUDIE

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Gregor Schwandner

1981

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. G. Arnold

Referent

gez.: Prof. Dr. H. Trobisch

Korreferent

gez.: Prof. Dr. W. Staib

Herrn Prof. Dr. med. H. Trobisch,
Institut für Labormedizin an den Städtischen Kliniken Duisburg,
gilt mein besonderer Dank für die Themenstellung, für die Übernahme des Referates und die zahlreichen wertvollen Anregungen.

Herrn Priv. Doz. Dr. rer. nat. O. Richter,
Institut für Medizinische Statistik und Biomathematik der Universität Düsseldorf,
danke ich für die Hinweise zur statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Herrn H. Lippert,
Rechenzentrum der Universität Düsseldurf,
danke ich für die Hinweise zur Software-Anwendung.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1	In-vitro-Untersuchungen	1
1.2	In-vivo-Untersuchungen bei Gesunden	5
1.3	In-vivo-Untersuchungen bei pathologischen Zuständen	7
1.4	Kinetische Modelle für die AT III-Wirkung	8
1.5	AT III bei Substitutions- und Heparintherapie	9
1.6	Begründung und Zielsetzung dieser Arbeit	9
2.	BESTIMMUNGSMETHODEN UND STATISTISCHE VERFAHREN	11
2.1	Patientenkollektiv	11
2.2	Diagnosestellung	11
2.3	Erfaßte Laborparameter	11
2.4	Bestimmungsmethoden	12
2.4.1	Photometrische AT III-Bestimmung	12
2.4.2	Immunologische AT III-Bestimmung	15
2.4.3	Phasische Gerinnungsteste	16
2.4.4	Bestimmung von Gerinnungsfaktoren	16
2.4.5	Bestimmung des Fibrinogens	17
2.4.6	Bestimmung des Faktor XIII	17
2.4.7	Zellulose-Acetat-Elektrophorese	17
2.4.8	Bestimmung des Gesamt-Bilirubins	17
2.4.9	Leberenzyme	17
2.5	Statistische Verfahren	17
3.	ERGEBNISSE	20
3.1	Patientenkollektiv und Diagnosen	20
3.2	Gruppenbildung des Patientenkollektivs für statistische Verfahren	24
3.3	Mittelwerte für Laborparameter in Diagnosegruppen	27
3.4	Korrelationen von Antithrombin III	35
3.4.1	Aufstellen eines mathematischen Modells für die AT III-Wirkung	35

		Seite
3.4.2	Ermittelte Korrelationen im gesamten Patientenkollektiv	50
3.4.3	Ermittelte Korrelationen in einzelnen Diagnosegruppen	57
3.4.4	Korrelation zwischen photometrisch und immunologisch bestimmtem AT III	67
3.5	Anzahl pathologischer Laborparameter	73
3.6	Umrechnung der photometrischen Endpunktmethode in die kinetische Methode	76
3.7	AT III in Diagnosegruppen	78
3.8	Diskriminanzanalysen und AT III-Wertigkeit bezüglich Diskriminanzvermögen	79
3.9	Einfluß der Therapie auf den AT III-Plasmaspiegel	86
3.10	Beschreibung von Einzelbefunden	89
4.	DISKUSSION	110
5.	ZUSAMMENFASSUNG	119
6.	LITERATURVERZEICHNIS	121

1. EINLEITUNG

1.1 In-vitro-Untersuchungen

Aufgrund älterer in-vitro-Untersuchungen ist die Wirkung des Antithrombin III auf das Thrombin bekannt (1,2,5,20,43,46, 78,83,114,130). Durch diese Studien wurde auch die Wirkung des Heparins als Antikoagulans geklärt. Heparin allein kann keine Inhibition des Thrombins bewirken (3). Heparin übt seine Wirkung durch Aktivation des Antithrombin III aus (3, 4,8,16,18,20,43,46,71,76,78,83,98,100,120,121,122,129,130). Ferner ist Antithrombin III ohne Anwesenheit von Heparin in der Lage, Thrombin zu hemmen (1,2,5,14,16,17,20,26,31,33,46, 76,78,89,99,100,114,120,121,122,126). Die Hemmwirkung, die Antithrombin ohne Heparin ausübt, läuft sehr langsam ab und wird deshalb progressive Antithrombin-Wirkung genannt; die Substanz, die diesen Effekt besitzt, heißt Antithrombin III (AT III). Mit Heparin wird eine gegebene Thrombinmenge wesentlich schneller inaktiviert; dieser Effekt wird als initiale Antithrombin-Wirkung bezeichnet. Die Substanz, die diesen Effekt besitzt, heißt Heparin-Cofaktor oder Antithrombin II (AT II) (43,46,78,80,100,114).
Auch ABILDGAARD konnte belegen, daß die mit AT II und AT III bezeichneten Wirkungen auf das gleiche Protein zurückzuführen sind (1,2,5,8,35,46,78,83,89,94,100,130,133). Als Antithrombin I wird die Thrombinadsorption an Fibrin bezeichnet (3).
Ferner gibt es Effekte, die Antithrombin IV und V genannt werden, aber von untergeordneter Bedeutung sind. Die Fibrinspaltprodukte sind mit Antithrombin VI identisch.
Wenn also im folgenden von Antithrombin oder Antithrombin III (AT III) die Rede ist, so ist damit das Protein gemeint, auf das die initiale und progressive Antithrombinwirkung zurückgeht.
YIN konnte die Wirkungen des Antithrombins recht genau beschreiben. Das Protein wurde durch aufwendige Isolierungs-

verfahren aus humanem Plasma gewonnen und es wurden Versuche mit Thrombin und Heparin bei klar umschriebenen biochemischen Bedingungen durchgeführt. Dabei zeigte sich, daß Antithrombin ein alpha-2-Globulin mit einem Molekulargewicht von 56000-58000 ist (134). ROSENBERG und DAMUS zeigten, daß die Thrombininhibition durch Komplexbildung des Thrombins und des Antithrombins geschieht, wobei beide Partner 1:1 stöchiometrisch miteinander reagieren (Reaktion 2.Ordnung) (5,31,47,100). Bei dem gebildeten Komplex konnte durch Gel-Elektrophorese gezeigt werden, daß er aus je einem Molekül AT III und Thrombin besteht (5,31,92,100). Nicht ausgeschlossen scheint die Existenz von intermediären Antithrombin-Thrombin-Komplexen bei Reaktionsverhältnissen, bei denen ein Partner in wesentlich höheren Konzentrationen vorliegt; diese Komplexe sind reversibel (33). Im Gegensatz dazu ist der 1:1-Komplex irreversibel; er besitzt weder restliche Thrombin- noch Antithrombin-Aktivität (4,5,20,46,100).
Die oben beschriebene Reaktion zwischen Thrombin und AT III läuft bei Anwesenheit von Heparin in gleicher Weise ab, nur wird die Reaktionsgeschwindigkeit der Thrombininaktivierung erhöht. Heparin beteiligt sich an dem Reaktionssystem in nicht-stöchiometrischen Mengen im Vergleich zu Thrombin bzw. Antithrombin (18,59,71). Die Gesamtmenge inaktivierten Thrombins wird durch Heparin nicht erhöht, d.h. die Gleichgewichtslage wird nicht verändert (16,20,43,83,130). Deshalb wird dem Heparin eine Rolle als Katalysator zugesprochen. BIGGS und DENSON zeigten, daß Heparin in der Thrombin-Antithrombin-Reaktion nicht verbraucht wird (8,16,18,26,78). Mit diesen Beobachtungen lassen sich allerdings einige in-vivo-Studien nicht in Einklang bringen (vgl. 1.3).
Über die Heparinwirkung liegen experimentelle Untersuchungen von ROSENBERG und DAMUS vor (100), die zeigen, daß Heparin an Lysyl-Gruppen des Antithrombins gebunden wird. Diese Bindung löst eine Konformationsänderung am Antithrombin-Molekül aus, sodaß dessen Arginin-Gruppe besser für die

Reaktion mit Thrombin zugänglich wird; eine Seringruppe des Thrombins reagiert mit der Argininggruppe. Es ist nicht ausgeschlossen, daß zusätzliche Bindungen zwischen Antithrombin und Thrombin mitverantwortlich sind für die Stabilität des gebildeten Komplexes (100). Die Inaktivierung der Serinprotease Thrombin ist aber ohne die oben beschriebene Reaktion nicht möglich (100). Die primäre Bindung des Heparins an das Antithrombin wird auch in anderen Studien gezeigt (26,49). MACHOVICH und BLASKO postulieren dagegen eine primäre Bindung des Heparins an Thrombin (19,68,70,79,120,121), STÜRZEBECHER und MARKWARDT erwähnen die Reaktion des Heparins mit einem intermediären, reversiblen Thrombin-Antithrombin-Komplex (122).

Aufgrund des Verhaltens der Serinprotease Thrombin gegenüber AT III (100) wurde vermutet, daß auch alle anderen Serinproteasen der Gerinnungskaskade (Faktoren VII, IX, X, XI, XII) durch AT III in gleicher Weise gehemmt werden (31). Diese Vermutung wurde zunächst für Faktor X bestätigt; dieser Effekt wird als Anti-Xa-Aktivität bezeichnet und geht auf das AT III-Molekül zurück (8,16,75,76,79,90,91,95, 101,115,120,121,122,131,133,134). Eine Inhibition konnte auch für Faktor IX (91,102), Faktor XI (31,91) und Faktor XII (117) gezeigt werden. Wie bei Thrombin ist die Reaktionsgeschwindigkeit der einzelnen Faktoren mit AT III in Anwesenheit von Heparin erhöht. Für Faktor VII wird eine mögliche Inhibition nur bei Anwesenheit von Heparin postuliert (44, 91).

Damit greift Antithrombin an fast allen Stellen in das Gerinnungssystem ein (Abb. 1). Ferner ist AT III ein Plasmininhibitor und kann damit die hämostatische Balance zwischen Koagulation und Fibrinolyse steuern (47,91,120).

BORSODI und BRADSHAW versuchten zu klären, welche anderen Substanzen des Humanplasmas Antithrombin-Aktivitäten besitzen; dies sind neben AT III alpha-1-Antitrypsin und alpha-2-Makroglobulin (23,62). Wechselnde Angaben bestehen

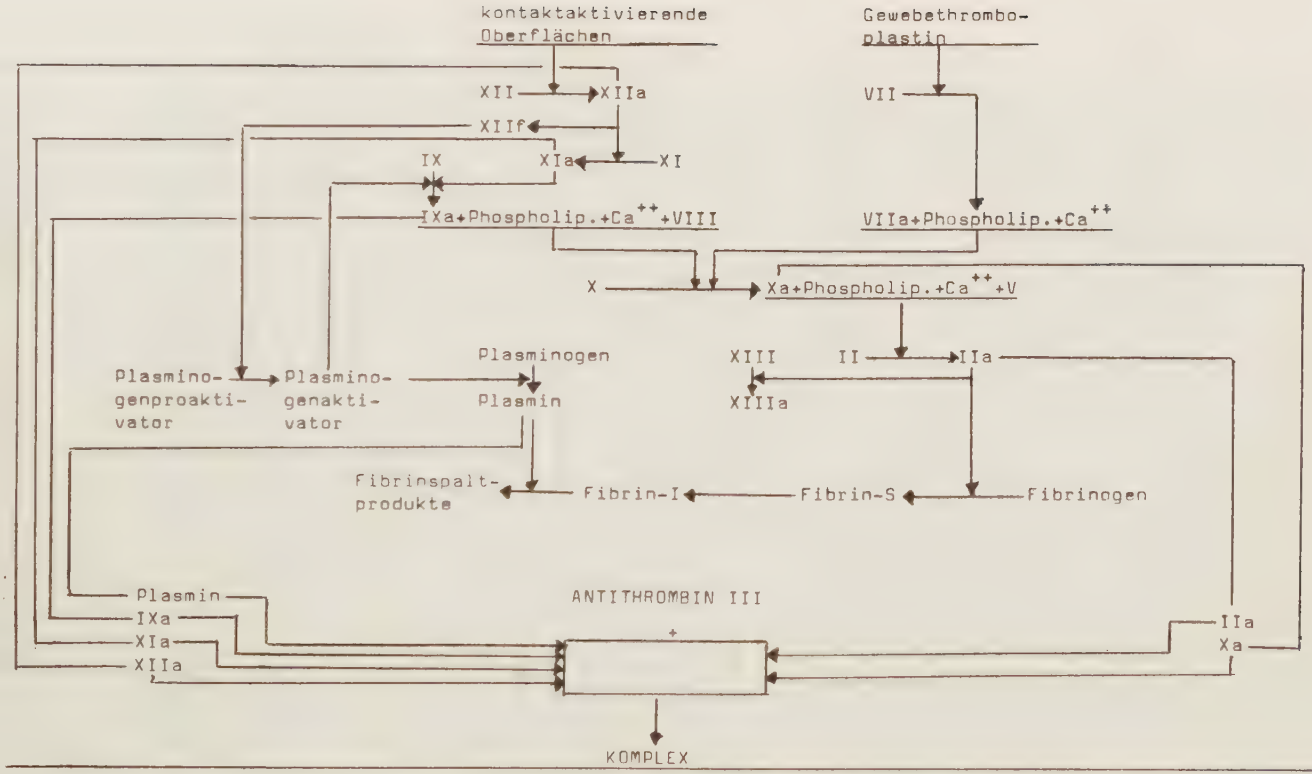


Abb. 1: Eingreifen des Antithrombin III in die Gerinnungskaskade - modifiziert nach (99)

darüber, wie groß der Anteil des AT III an der totalen Antithrombin-Aktivität des Plasmas ist; die Angaben reichen von 45% (62) bis 75% (1,8,38). Untersuchungen von MARCINIAK bzw. SAS an Patienten mit AT III-Defizienz bestätigten die große Bedeutung des AT III, dessen Anteil am totalen Antithrombin mit 80% eingeschätzt wird (75,103). Die restliche Antithrombin-Aktivität entfällt auf alpha-2-Makroglobulin, während alpha-1-Antitrypsin keine Antithrombin-Aktivität besitzt (66).
Durch Korrelation der immunologischen AT III-Bestimmung (radiale Immundiffusion) mit Bestimmungen durch chromogene Substrate konnte ebenfalls die Wichtigkeit des AT III in Bezug auf die totale Antithrombin-Aktivität gezeigt werden (7,14,34,42,53,89,91,100).
Als weitere Einflußgrößen auf die AT III-Aktivität wurde auf die Bedeutung von Ionen, insbesondere Calcium-Ionen hingewiesen (69), während MONKHOUSE die Wirkung von Salzen allgemein als Einfluß der Ionenstärke des Mediums auf die AT III-Aktivität zurückführt (84).

1.2 In-vivo-Untersuchungen bei Gesunden

Parallel zu den eingehenden in-vitro-Experimenten wurde versucht, die Rolle des AT III bei physiologischen Zuständen zu erfassen. Unterschiedliche Auffassungen bestehen über den Alterseinfluß auf den AT III-Plasmaspiegel. Es werden sowohl höhere Werte für Kinder und ältere Personen im Vergleich zu Gesunden mittleren Alters (35,38,46), als auch keine signifikanten Verteilungsmuster bezüglich des Alters (28,32,52) erwähnt. Zwischen Frauen und Männern gleichen Alters bestehen nach HEDNER und NILSSON keine signifikanten Unterschiede (45).
Bei den Wirkungen oraler Kontrazeptiva auf den AT III-Spiegel wird darauf hingewiesen, daß die Thrombosenbildung als bekannte Nebenwirkung der hormonalen Kontrazeption durch einen erniedrigten AT III-Wert ausgelöst wird (38,39,57,131). HEDNER und

NILSSON berichten über erhöhte AT III-Werte (45). HORVATH, NAGY und GOGL (51) versuchten diese widersprüchlichen Ergebnisse zu erklären: Die Steroide könnten über eine intrahepatische Cholestase eine Erhöhung des AT III bewirken; bei diesen Personen würden keine Thrombosen auftreten (vgl. 1.3: AT III bei Cholestase und Verschlußikterus). Im anderen Falle könnten erniedrigte AT III-Werte auftreten, eine Cholestase bleibt aber aus. Diese differenzierten Betrachtungsweisen wurden mehrfach kritisiert mit dem Hinweis, daß kein signifikanter Effekt oraler Kontrazeptiva nachweisbar sei (132), bzw. bei auftretenden Thrombosen kein spezifisches Verteilungsmuster für AT III zu erkennen sei (45,132). BICK, DUKES, WILSON und FEKETE (15) weisen darauf hin, daß durch Kontrazeptiva die Synthese der Serinproteasen gesteigert wird und die Thromboseneigung lediglich durch das Mißverhältnis von Serinproteasen und AT III zustande kommt.

Die große Bedeutung des AT III, die sich an seiner Fähigkeit zeigte, durch Inhibition von Faktor Xa und Thrombin an der entscheidenden Stelle in die Gerinnungskaskade einzugreifen (115), wurde für in-vivo-Bedingungen eingeschränkt mit der Begründung, daß AT III ohne Heparin durch die niedrige Reaktionsgeschwindigkeit nicht in der Lage sei bei rasch einsetzenden Gerinnungsvorgängen die große Menge auftretender aktivierter Serinproteasen zu inhibieren (46,99); AT III sei allerdings dann von Bedeutung, wenn in pathologischen Situationen erniedrigte Spiegel an Gerinnungsfaktoren vorlägen, (insbesondere Prothrombin),die durch Antithrombin noch zu bewältigen seien (46). Keine Untersuchungen liegen über die Wirkungen des AT III im Zusammenhang mit der latenten Gerinnung vor. Diese Arbeitshypothese besagt, daß unter physiologischen Bedingungen andauernd kleine Mengen an Gerinnungsfaktoren aktiviert und durch antikoagulative Substanzen neutralisiert werden. Untersuchungen an Personen mit AT III-Defizienz scheinen auf eine Beteiligung des Antithrombins an der gerinnungsphysiologischen Balance hinzuwei-

sen; bei den Patienten traten gehäuft Thrombosen und Thromboembolien auf (35,75,81,103,106). Ferner konnten im Plasma von Gesunden Komplexe aus AT III und Serinproteasen nachgewiesen werden (72,99,104,105,107). Wechselnde Angaben bestehen über den Anteil des komplexierten AT III am Gesamt-Antithrombin; die Ergebnisse reichen von 50% (17,92) über 30% (99) bis zu 'kleine, aber meßbare Mengen'(105,107), wobei den letztgenannten Beobachtungen nach SAS und PEPPER die genauesten Experimente vorausgingen. Die Mengen des AT III in menschlichem Plasma sollen ausreichen, um die Gesamtmenge an Serinproteasen zu neutralisieren (17,46,114,115).
Die Halbwertszeit des Antithrombins konnte bei einer Patientin ermittelt werden, die aufgrund eines Leberschadens keine restliche AT III-Aktivität in ihrem Plasma besaß; bei Substitution zeigte sich eine HWZ von ca. 4 Tagen (46).
Über den Ort der AT III-Synthese bestehen lediglich Hinweise, daß es im Hepatozyten gebildet wird (46,81). Auch abfallende AT III-Plasmawerte bei verschiedensten Lebererkrankungen (vgl. 1.3) weisen darauf hin. Durch Immunfluoreszenz konnte AT III in den Hepatozyten allerdings noch nicht nachgewiesen werden (67), dagegen in Gefäßendothelien (27,67).

1.3 In-vivo-Untersuchungen bei pathologischen Zuständen

Veröffentlichungen mit zum Teil widersprüchlichen Angaben liegen vor über das Verhalten des AT III bei Lebererkrankungen. Bei akuten Hepatitiden und Neoplasmen der Leber ist das Antithrombin erhöht (15,46); dieser Befund wird erklärt mit der Reaktion des AT III als akutes Phasenprotein und belegt anhand einer guten Korrelation zwischen AT III und relativem Albumin (29,45,74). Auch eine Verminderung des AT III bei Neoplasmen der Leber wurde beobachtet (28). Einhellig sind die Meinungen über das Verhalten bei Leberzirrhose; hier ist AT III stets vermindert (9,25,28,45,46,53,75). Bei akuten Hepatitiden liegen auch Ergebnisse über erniedrigtes AT III

vor (46,56,64), während bei einer cholestatischen Hepatitis, wie auch bei Verschlußikterus eine AT III-Erhöhung durch Abfall der Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes bewirkt werden soll (46,51,129). Bei der chronisch-aggressiven Hepatitis ist AT III wesentlich stärker reduziert, als bei der chronisch-persistierenden Form (29).
Bei disseminierter intravaskulärer Gerinnung liegen neben erniedrigten Gerinnungsfaktoren auch sehr geringe AT III-Werte vor (32,48,115,119,127); es ließ sich nachweisen, daß Komplexe aus Antithrombin und Serinproteasen in größeren Mengen auftreten (85). Aus diesen Befunden wurde auf einen gemeinsamen Metabolismus von Gerinnungsfaktoren und AT III geschlossen; der Abbau dieser Komplexe soll in der Leber erfolgen (32,46,65,101). Unterstützt wird diese These durch die Beobachtungen von gegenüber der Norm erhöhten Heparin-Halbwertszeiten bei Leberzirrhose; Nierenschäden lagen bei diesen Patienten nicht vor (was eine verzögerte Metabolisation erklären könnte) (24); hierbei soll das Heparin an AT III bzw. an AT III-Serinproteasen-Komplexe gebunden und in der Leber abgebaut werden (126). Die erhöhte Heparin-HWZ ließ sich gut mit der Galaktose-HWZ korrelieren (126). Im Widerspruch stehen diese Hypothesen mit den in-vitro-Befunden über eine katalytische Funktion des Heparins (vgl. 1.1). Inwieweit diese Metabolismus-Modelle auf normale Funktionszustände des Gerinnungssystems übertragbar sind, bleibt unklar (76, 125).
Neben Untersuchungen über Thrombosen und Thromboembolien bei Patienten mit hereditärem AT III-Mangel (35,75,81,103,106), liegen zwei Veröffentlichungen von SAS und BLASKO bzw. PEPPER über die Existenz eines abnormalen Antithrombin III 'Budapest' vor (103,106).

1.4 Kinetische Modelle für die AT III-Wirkung

Zur Grundlage der Arbeit von REEVE (95) über die Kinetik der

AT III-Reaktion mit Serinproteasen waren die umfangreichen in-vitro-Untersuchungen notwendig (vgl. 1.1). Bei diesem Modell wird versucht, über die Errechnung täglicher Synthese- und Abbauraten für Antithrombin und die Serinproteasen unter steady-state-Bedingungen, die Abhängigkeit eines gegebenen Plasmaspiegels an Gerinnungsfaktoren vom AT III-Wert aufzuzeigen. Berücksichtigt wird zugleich das alpha-2-Makroglobulin, als auch Konstanten für die Aktivierungsrate von Serinproteasen, die in der Gerinnungskaskade vorher aktiviert werden müssen (Proproteasen). Auch der Einfluß von Heparin und Cumarinen wird gezeigt.

1.5 AT III bei Substitutions- und Heparintherapie

Unter Heparintherapie wird in den meisten Veröffentlichungen von abfallenden AT III-Spiegeln berichtet (13,30,40,77,80,108, 109,126,127), während andere auf erhöhtes AT III hinweisen (32,46,87,129). Ziel der Heparintherapie ist es, das körpereigene Antithrombin zu aktivieren (98). Eine AT III-Substitution kann vorgenommen werden mit humanem AT III-Konzentrat (80,109), als auch mit Frischplasma oder Kryopräzipitaten (82).

1.6 Begründung und Zielsetzung dieser Arbeit

Da nur sporadische Untersuchungen über das Verhalten des AT III bei Lebererkrankungen vorliegen, soll bei allen wichtigen Leberaffektionen an einer retrospektiven Studie das AT III erfaßt werden. Zugleich soll das Antithrombin als Syntheseleistung der Leber in Bezug gesetzt werden zu den Gerinnungsfaktoren, der Elektrophorese und den üblichen Enzymen der Leberdiagnostik. Anhand von Korrelationen zwischen Gerinnungsfaktoren und Antithrombin sollen die in-vitro-Ergebnisse über Wechselwirkungen des AT III mit Serinproteasen überprüft werden. Ferner wird die Empfindlichkeit des AT III, um pathologische

Zustände zu erkennen, aufgezeigt und seine Fähigkeit, zwischen verschiedenen Lebererkrankungen differenzieren zu können, untersucht.
Auch ergibt sich durch die Veröffentlichungen von SAS und BLASKO bzw. PEPPER (103,106) die Fragestellung, ob bei Lebererkrankungen lediglich eine verminderte Synthese von AT III auftritt oder ob auch hier eine Synthesestörung vorliegt, bei der ein abnormales Antithrombin gebildet wird.
Außerdem werden die Veränderungen des AT III bei verschiedenen Therapieformen untersucht.

2. BESTIMMUNGSMETHODEN UND STATISTISCHE VERFAHREN

2.1 Patientenkollektiv

Bei sämtlichen erfaßten Patienten wurden in der Zeit von Februar 1979 bis Januar 1980 an unserem Institut Gerinnungsuntersuchungen durchgeführt; alle Patienten mit Lebererkrankungen wurden für die Studie verwertet. Diesen Gerinnungsbefunden wurden jeweils Daten von weiteren Laborbefunden (vgl. 2.3) des gleichen Tages zugeordnet. Auch die Art der Therapie wurde festgehalten (vgl. 2.5.3). Je nach Patient konnten damit abhängig von der Anzahl der Befunde an verschiedenen Tagen auch zeitliche Verläufe beobachtet werden. Alle Daten wurden auf Lochkarten für die elektronische Datenverarbeitung vorbereitet.

2.2 Diagnosestellung

Um bei den Lebererkrankungen die genaue Diagnose stellen zu können, wurden die Anamnese und soweit vorhanden laparoskopische, röntgendiagnostische, sonographische, histologische und serologische Befunde herangezogen.

2.3 Erfaßte Laborparameter

Als Parameter für die Syntheseleistung der Leber wurden die dort gebildeten Gerinnungsfaktoren II, V, VII, IX, X, XIII, Fibrinogen (58,61,96,110) und AT III ausgewertet (74). Um zusammenfassend eine Aussage über die Bildung von Gerinnungsfaktoren zu erhalten, wurden neben der Thrombinzeit (PTZ), die partielle Thromboplastinzeit (PTT) und die Thromboplastinzeit (Quick-Wert) beobachtet. Als weitere Größen der Syntheseleistung wurden Albumin, Gesamteiweiß (116) und die Cholinesterase (60,96) verwertet. Als Maß für die Exkretionsleistung der Leber gilt das Bilirubin (110); gemessen wurde das Gesamt-

Bilirubin. Die Schädigung der Leber wurde durch Bestimmung der Transaminasen eingeschätzt (96,110). Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (10) und die einzelnen Fraktionen der Elektrophorese stehen für die auf die Leberschädigung folgenden reaktiven Veränderungen (110).

2.4 Bestimmungsmethoden

2.4.1 Photometrische AT III-Bestimmung (Prinzip)

Es wird durch Zugabe von Heparin der Heparin-Cofaktor bestimmt. Da progressive und initiale Antithrombinwirkung auf das gleiche Protein zurückgehen (vgl. 1.1), gestattet diese Messung auch eine Aussage über das AT III.
Die Probe wird mit einem Überschuß an Thrombin und Heparin versetzt; das AT III im Plasma hemmt das zugegebene Thrombin. Das restliche, nicht irreversibel gehemmte Thrombin kann ein zugegebenes chromogenes Substrat umsetzen, wobei p-Nitroanilin frei wird, das photometrisch bei 405 nm gemessen wird. Die Extinktionsdifferenz zwischen der Probe mit Patientenplasma und einem Leerwert entspricht der Menge gehemmten Thrombins und damit der AT II- bzw. AT III-Aktivität der Probe.
Die Antithrombinaktivität ist so definiert, daß 1 IU Antithrombin 1 NIH-Einheit-Thrombin irreversibel hemmt (78,83,98). Unterschiedliche Angaben über den Normbereich der AT III-Aktivität resultieren daraus, daß Thrombinpräparationen unterschiedlicher Aktivität für die Bestimmung verwendet werden. Da eine Normierung der Thrombinpräparationen nicht zu erreichen ist (54), sind die Ergebnisse nicht vergleichbar. Bei entsprechenden Untersuchungen dieser Arbeit sind die AT III-Werte so angegeben, daß die unterschiedlichen Angaben für beide photometrischen Bestimmungsverfahren gleichzeitig abgelesen werden können.
Die AT III-Aktivität ist abhängig von der Probenverdünnung

(130), dem pH (19,21,43,78,84,99,123), der Ionenstärke des Mediums (21,84), der Temperatur (43,78,123) und der Heparinkonzentration (vgl. 1.1). Das Assay wird durch therapeutisch zugeführtes Heparin nicht beeinflußt, da es keine zusätzliche Steigerung der AT III-Aktivität bewirkt (18,43). Das im Plasma vorhandene alpha-1-Antitrypsin wirkt sich auf die Reaktion nicht aus (66). Das alpha-2-Makroglobulin verbindet sich wohl mit Thrombin zu einem Komplex, aber Thrombin hat im Komplex dieselbe amidolytische Aktivität, wie freies Thrombin. Damit wirkt sich alpha-2-Makroglobulin bei einem Thrombinüberschuß auf die Bestimmung nicht aus (21). Da auch Plasmin durch AT III inhibiert wird, ist dem Reaktionsansatz zur Plasmininaktivation Aprotinin zugesetzt (53,88).

2.4.1.1 Endpunktverfahren

a) Reagentien

1) Thrombin-Lösung: ca. 10 NIH-Einheiten / ml
2) Chromozym® TH: chromogenes Substrat
Tos-Gly-Pro-Arg-pNA•HCl 2,25 mmol / l
3) Tris-Pufferlösung: pH 8,7; mit Tris/HCl Ionenstärke 0,3; Heparin 3 IE / ml und Aprotinin 0,075 TIU / ml
4) Essigsäure 10 %
5) Patientenplasma: 1 Teil Zitrat auf 9 Teile venöses Blut

b) Vorgehen

50 µl Plasma wird in 1 ml Tris-Pufferlösung gegeben. Von dieser Lösung werden 0,1 ml für das Assay verwendet; Zusatz von 0,1 ml Thrombinlösung, mischen und über 5 min. bei 37° C inkubieren. Nach der Inkubation Zugabe von 0,1 ml Chromozym®-Lösung. Die Reaktion wird nach genau 60 sec durch Zugabe von 2 ml Essigsäure-Lösung abgestoppt.
Eine entsprechende Leerwert-Bestimmung wird durchgeführt, indem im Ansatz 0,1 ml Plasmaverdünnung durch 0,1 ml Tris-Pufferlösung ersetzt wird.

Für jede Probe wird die Extinktionsdifferenz zwischen Probe und Leerwert ermittelt (= Diff).
Die photometrische Messung wird bei 405 nm durchgeführt.
Berechnung:
IU AT III / ml Plasma = 51,6 * Diff
Normalbereich:
17 - 25 IU / ml Plasma

c) Bemerkung
Sämtliche photometrischen AT III-Bestimmungen bei den Patienten dieser Untersuchung wurden mit der Endpunktmethode durchgeführt.
Dieses Assay wurde von Boehringer-Mannheim unter dem Namen 'AT III-Heparin-Cofaktor' (Best. Nr. 199672) vertrieben.

2.4.1.2 Kinetisches Verfahren

a) Reagentien
1) Chromozym® TH: chromogenes Substrat
Tos-Gly-Pro-Arg-pNA·AcOH 1,9 mmol / l
2) Thrombin-Puffer-Lösung: pH 8,1; mit Thrombin 0,024 NIH-Einheiten / ml; Aprotinin 6,5 IU / ml und NaCl 143 mmol / ml
3) NaCl 0,9 %
4) Patientenplasma: 1 Teil Zitrat auf 9 Teile venöses Blut

b) Vorgehen
20 µl Plasma wird in 1 ml 0,9% NaCl-Lösung gegeben. Von dieser Lösung werden 0,1 ml für das Assay verwendet; Zusatz von 2,0 ml Thrombin-Puffer-Lösung, mischen und über 5 min. bei 25° C inkubieren. Nach der Inkubation Zugabe von 0,2 ml Chromozym®-Lösung; mischen, die Extinktion bei 405 nm ablesen und nach 30, 60 und 90 sec erneut ablesen. Aus den drei Extinktionsdifferenzen wird der Mittelwert gebildet.
Eine entsprechende Leerwert-Bestimmung wird durchgeführt,

indem im Ansatz 0,1 ml Plasmaverdünnung durch 0,1 ml 0,9% NaCl ersetzt wird. Auch hier wird aus den drei gemessenen Extinktionsdifferenzen ein Mittelwert gebildet. Für jede Probe wird die Extinktionsdifferenz zwischen Probe und Leerwert ermittelt (= Diff / 30 sec)

Berechnung:

IU AT III / ml Plasma = 241 * Diff / 30 sec

Normalbereich:

11-- 14 IU / ml Plasma

c) Bemerkung

An unserem Institut wurde diese photometrische Bestimmungsmethode nach Abschluß der Datenerhebung eingeführt. Vorteile dieser Methode gegenüber der Endpunktmethode sind: keine Störung durch lipämische Plasmen, durch hohen Bilirubingehalt des Plasmas, durch Hämolyse (nach Arbeitsanleitung 'Antithrombin III', Boehringer-Mannheim).

Bei allen Untersuchungen dieser Arbeit sind die AT III-Werte für beide photometrische Verfahren angegeben. Die Ergebnisse der Endpunktmethode wurden durch verschiedene statistische Verfahren in Werte der kinetischen Methode umgerechnet (vgl. 3.6).

Dieses Assay wird von Boehringer-Mannheim unter dem Namen 'Antithrombin III' (Best. Nr. 263770) vertrieben.

2.4.2 Immunologische AT III-Bestimmung

Prinzip: Radiale Immundiffusion nach MANCINI (73).

Das Quadrat des Durchmessers der Präzipitatringe ist der Antigenkonzentration direkt proportional. Anhand einer bekannten AT III-Probe wird durch entsprechende Verdünnungen eine Eichgerade aufgestellt.

Im Gegensatz zur photometrischen Bestimmung, mit der nur freie AT III-Moleküle gemessen werden, erfaßt die radiale Immundiffusion auch solche Antithrombin-Moleküle, die in einem Komplex irreversibel an Serinproteasen gebunden sind (99).

Dies ist damit zu erklären, daß durch die Komplexbildung mit Serinproteasen die chemisch-reaktiven Gruppen zwar besetzt sind, die immunologisch-reaktiven Gruppen aber noch zur Reaktion mit dem Antikörper frei sind (32,80,99).

a) Reagentien

1) Partigen°-Platte (Behring-Werke, Marburg)

2) Patientenplasma: 1 Teil Zitrat auf 9 Teile venöses Blut

3) NaCl 0,9 %

b) Vorgehen

0,1 ml Plasma wird mit 0,1 ml NaCl 0,9% gemischt. 5 µl der Mischung werden für die radiale Immundiffusion eingesetzt. Die Diffusionszeit beträgt 48 Stunden.

Sämtliche Proben wurden bei -20° C über 1 - 2 Monate gelagert und nach auftauen bei +25° C bestimmt.

Normalbereich:

28 - 33 mg / dl (9,14)

2.4.3 Phasische Gerinnungsteste

2.4.3.1 Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) nach LANGDELL (63).

2.4.3.2 Bestimmung der Thrombinzeit (PTZ) nach TRIANTAPHYLLOPOULOS (128).

2.4.3.3 Bestimmung der Thromboplastinzeit (Quick) nach RIZZA und WALKER (97).

2.4.4 Bestimmung von Gerinnungsfaktoren

Folgende Gerinnungsfaktoren wurden einphasisch durch Endpunktmethode bestimmt:

2.4.4.1 Bestimmung des Prothrombins nach SCHRÖER (111).

2.4.4.2 Bestimmung des Faktor V nach HOROWITZ (50).

2.4.4.3 Bestimmung der Faktoren VII und X nach ESNOUF und LECHNER (36).

2.4.4.4 Bestimmung des Faktor IX nach SCHWICK (113).

2.4.5 Bestimmung des Fibrinogens durch Hitzefibrinfällung nach SCHULZ (112).

2.4.6 Bestimmung des Faktor XIII durch Anti-Faktor-XIII-Serum nach BOHN und HAUPT (22).

2.4.7 Durchführung der Zellulose-Acetat-Elektrophorese nach KAPLAN und SAVORY (55).

2.4.8 Bestimmung des Gesamt-Bilirubins durch die Diazo-Reaktion nach NOSSLIN (86).

2.4.9 Leberenzyme

2.4.9.1 Bestimmung der GOT und GPT photometrisch nach BERGMEYER und BERNT (11,12).

2.4.9.2 Bestimmung der Gamma-GT photometrisch nach SZASZ (124).

2.4.9.3 Bestimmung der CHE photometrisch mit Acethylthiocholin als Substrat nach PILZ (93).

2.5 Statistische Verfahren

Sämtliche Daten wurden am Rechenzentrum der Universität Düsseldorf mit dem Anwenderprogramm 'BMDP - Biomedical Computer Programs, P-series (manual-date 1975)' der Health Sciences Computing Facility, Department of Biomathematics,

School of Medicine, University of California, Los Angeles verarbeitet.

2.5.1 Im einzelnen wurden folgende statistische Verfahren durchgeführt:

2.5.1.1 Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen

2.5.1.2 Aufstellen von Korrelationen und Vergleich von Regressionsgeraden

2.5.1.3 Durchführung von t-Tests für unverbundene Stichproben

2.5.1.4 Durchführung von t-Tests für verbundene Stichproben

2.5.1.5 Durchführen von Diskriminanzanalysen

2.5.1.6 Ermittlung der Verteilungsfunktion einzelner Parameter

2.5.2 Angewendete software-Programme des BMDP-Programms:

2.5.2.1 'Detailed Data Description' für 2.5.1.1 und 2.5.1.6

2.5.2.2 'Multiple Linear Regression' für 2.5.1.2

2.5.2.3 'Comparison of Two Groups with t-Tests' für 2.5.1.3 und 2.5.1.4

2.5.2.4 'Stepwise Discriminant Analysis' für 2.5.1.5

2.5.2.5 'One-Way Analysis of Variance and Covariance' für 2.5.1.3

2.5.3 Berücksichtigung der Therapie bei der statistischen Auswertung

1) Patienten, bei denen eine Cumarinbehandlung durchgeführt wurde, sind von der Studie ausgeschlossen.
2) Patientinnen mit Gebrauch von oralen Kontrazeptiva konnten nicht sicher ausgeschlossen werden, da sich die retrospektive Überprüfung schwierig gestaltete.
3) Wurde Heparin zur Therapie eingesetzt, so wurden die Befunde für PTZ, PTT, Quick und AT III nicht verwertet. Da genaue Studien über die Heparin-Pharmakokinetik bisher nicht vorliegen, wurden bei einem Patienten erst wieder 14 Tage nach Absetzen des Heparins obige Befunde bewertet. Obwohl die Heparin-Halbwertszeit in wesentlich kleineren Größenordnungen liegt (37), war nicht bekannt, wie lange eventuelle Veränderungen des AT III vorhalten.
   Zwischen subkutaner und intravenöser Heparin-Applikation wurde nicht differenziert.
   Die einzelnen Gerinnungsfaktoren wurden auch unter Heparintherapie verwertet, da bei der Verdünnung im Gerinnungsassay kein Heparineinfluß zu erwarten ist.
   Auch die Elektrophorese und die Leberenzyme wurden unter Heparin beobachtet.
4) Bei Substitution mit Frischplasma oder Vollblut konnten lediglich noch Leberenzyme und Gesamt-Bilirubin berücksichtigt werden. Die restlichen Laborparameter wurden, wie bei allen anderen Substitutionen (PPSB,Kryopräzipitat) erst 30 Tage nach Absetzen der Substitution wieder bewertet.
5) Bei Substitution mit PPSB-Präparaten wurden PTT, Quick und die Faktoren des Prothrombinkomplexes nicht berücksichtigt.
6) Bei Substitution mit Kryopräzipitaten wurden alle Phasenteste, das Fibrinogen und das AT III nicht bewertet.
7) Bei Berechnungen über den Therapieeinfluß auf das AT III gelten die obigen Einschränkungen nicht; die statistischen Verfahren wurden dann unter dem Gesichtspunkt der entsprechenden Therapie durchgeführt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv und Diagnosen

In der Zeit von Februar 1979 bis Januar 1980 konnten an 102 Patienten, die leberkrank waren, Daten für diese Studie gesammelt werden. Die Aufgliederung des Patientenkollektivs ergibt sich nach Tab. 1. Unter den Nummern 1 - 16 sind die verschiedenen Diagnosen und Anzahl der Patienten aufgeführt. Da es nicht immer möglich war, die Diagnose histologisch zu sichern, wurde einer kombinierten ätiologisch-morphologischen Einteilung der Vorzug gegeben (110). Unterschieden wurde zwischen einer toxischen Leberschädigung (Nr. 1-7), einer infektiösen Schädigung (Nr. 7-12), einer Schädigung durch Insuffizienz des ableitenden Gallengangsystems (Nr. 13) und Schädigung der Leber durch primäre und sekundäre Tumoren (Nr. 3,12,15). Es war nicht möglich, diejenigen Fälle einzuordnen, bei denen zugleich zwei Diagnosen vorlagen (Nr. 2,3,7,12).

3.1.1 Toxischer Leberschaden

Es wurden Patienten mit Alkoholabusus, als auch solche mit akzidentellen bzw. beabsichtigten Intoxikationen mit lebertoxischen Verbindungen (Benzin, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Hypnotika bzw. Sedativa) erfaßt.
Ätiologisch sind Alkoholabusus und medikamentös-toxische Schädigung dadurch voneinander abgrenzbar, daß im ersten Fall über längere Zeit eine Noxe auf die Leber einwirkt, während bei letzterem die Einwirkung einmalig ist.
Eine morphologische Einteilung der toxischen Schäden war wegen der fehlenden histologischen Befunde nicht möglich; die Diagnose stützte sich auf anamnestische Angaben.
Bei den alkoholischen Schäden wurde weiter differenziert:

a) eine Gruppe, bei der klinisch, laparoskopisch, sonographisch, oder histologisch keine Zirrhose vorlag (Nr. 1).

b) eine Gruppe, bei der klinisch, laparoskopisch, sonographisch oder histologisch eine inaktive (keine Veränderungen im Sinne einer unspezifischen Hepatitis oder Verfettung) Zirrhose erfaßt wurde; klinisch lagen in jedem Falle Hinweise auf eine Zirrhose vor (Nr. 4).

c) 9 Patienten, bei denen ein beginnender und im Fortschreiten begriffener zirrhotischer Umbau festgestellt wurde; bei 8 Patienten lag ein histologischer Befund vor (stets mit histologischen Zeichen der Verfettung oder reaktiven Hepatitis), der 9.Fall wurde durch Sonographie geklärt (Nr. 5).

Schwierigkeiten der Klassifikation ergaben sich zwischen den Gruppen Nr. 4 und Nr. 5, da Zeichen einer aktiven Zirrhose in Gruppe Nr. 4 nicht in allen Fällen histologisch geklärt werden konnten.

3.1.2 Infektiöser Leberschaden

Sämtliche Befunde wurden serologisch bestätigt (Nr. 8 - 12). Die Diagnosen chronisch-persistierende Hepatitis (Nr. 9), chronisch-progressive Hepatitis (Nr. 10), posthepatitische Zirrhose (Nr. 11) und posthepatitische Zirrhose mit primärem Leberzellkarzinom (Nr. 12) waren alle histologisch gesichert.

3.1.3 Cholangitis oder Verschlußikterus

In dieser Gruppe wurden Patienten mit Cholangitis und Cholelithiasis zusammengefaßt. Wohl lassen sich beide Erkrankungen pathogenetisch voneinander trennen; in 6 Fällen konnten auch histologisch die Zeichen der intrahepatischen Cholestase bzw. pericholangitischen entzündlichen Reaktion gezeigt werden, doch war eine klare Trennung in den restlichen Fällen nicht möglich. Als pathogenetische Gemeinsamkeit dieser Gruppe gilt damit die Schädigung des ableitenden Gallengangsystems (Nr. 13).

3.1.4 Zirrhosen ohne Ätiologie

Bei diesen Patienten konnten in allen Fällen Hinweise auf eine Zirrhose erhoben werden. Anamnestisch ergab sich kein Hinweis auf Alkoholabusus, anamnestisch und serologisch kein Hinweis auf Virushepatitis (Nr. 14).

3.1.5 Sekundärer Lebertumor

In diesen Fällen lagen histologisch gesicherte Lebermetastasen bzw. eine Metastasenleber vor (Nr. 15).

3.1.6 Sonstige

Die einzelnen Diagnosen sind in Tab. 1 aufgeführt. 3 Befunde waren histologisch, eine weitere durch Laparoskopie gesichert. Die Diagnose der unklaren Schwangerschaftshepatose konnte nicht weiter geklärt werden, da histologische Befunde hier nicht erhoben wurden.

3.1.7 Kombinationsdiagnosen

Bei den Patienten mit alkoholischem Leberschaden und medikamentös-toxischer Schädigung waren Suiciduersuche mit Sedativa und Alkohol vorausgegangen (Nr. 2); histologisch war eine Zirrhose ausgeschlossen.
In der Gruppe Nr. 3 ergaben sich anamnestische Angaben über Alkoholabusus, die Metastasierung war histologisch gesichert.
In der Gruppe Nr. 7 lagen Suicide vor; die akute Hepatitis war serologisch gesichert.

Die Anzahl der einzelnen Befunde pro Patient war unterschiedlich; bei den meisten Patienten lagen 2 - 5, in wenigen Fällen über 10 Befunde vor.

AUFGLIEDERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS IN DIAGNOSEGRUPPEN
SICHERUNG DER DIAGNOSE

Tab. 1

nr.	Anzahl	Diagnose	Sicherung der Diagnose			
			Anamnese Klinik	Laparoskopie (Radiologie, Sonographie)	Histologie	Serologie
1	11	Alkoholischer Leberschaden ohne Zirrhose	11	5	6	-
2	3	Alkoholischer Leberschaden und medikamentös-toxische Schädigung	3	0	3	-
3	2	Alkoholischer Leberschaden und sekundärer Lebertumor	2	1	2	-
4	15	Alkoholische Zirrhose	15	2	6	-
5	9	Alkoholischer Leberschaden mit zirrhotischem Umbau	9	5	8	-
6	12	Medikamentös-toxischer Leberschaden	12	0	2	-
7	2	Medikamentös-toxischer Leberschaden und akute Hepatitis	2	0	0	2
8	11	Akute Hepatitis	-	0	2	11
9	5	Chronisch-persistierende Hepatitis	-	4	5	5
10	2	Chronisch-progressive Hepatitis	-	2	2	2
11	2	Posthepatitische Zirrhose	2	2	2	2
12	1	Posthepatitische Zirrhose und primäres Leberkarzinom	1	1	1	1
13	10	Cholangitis oder Verschlußikterus	4	7	6	-
14	6	Zirrhosen ohne Ätiologie	6	0	1	-
15	6	Sekundärer Lebertumor	-	1	6	-
16	5	Sonstige: -Schocknekrosen bei dekompensiertem Cor pulm. -Unklare Schwangerschaftshepatose -Verfettung und reaktive Hepatitis bei M.Hodgkin -Verfettung bei Verdacht auf Cholelithiasis -Ätiologisch unklare Fettleber mit Aktivität	2	1	3	-
	102		69	31	55	23

3.2 Gruppenbildung des Patientenkollektivs für statistische Verfahren

Aufgrund der zahlreichen Diagnosen nach Tab. 1 war es wegen des geringen Stichprobenumfanges nicht sinnvoll, für jede Gruppe Berechnungen vorzunehmen. Zudem wurden für einen Teil der Verfahren mehrere Befunde eines Patienten verwertet, um bei dem Laborparameter eine Aussage über dessen zeitlichen Verlauf machen zu können (Tab. 2), während bei anderen Verfahren je Patient nur der erste Befund berücksichtigt wurde (Tab. 3). Für 'Korrelationen von Antithrombin III'(vgl. 3.4), 'Ermittlung der Anzahl pathologischer Laborparameter'(vgl. 3.5) und 'Einfluß der Therapie auf den Antithrombin III-Plasmaspiegel'(vgl. 3.9) wurden alle Befunde eines Patienten berücksichtigt; es wurden 7 Gruppen gebildet (Tab. 2), wobei zu beachten ist, daß die Kombinationsdiagnosen nach Tab. 1 u.U. in verschiedene Gruppen der Tab. 2 eingeordnet wurden (dies gilt für Nr. 2,4,5,9); die Gruppen sind also nicht disjunkt bezüglich ihrer Diagnose. Für die statistischen Verfahren 'Mittelwerte für Laborparameter in Diagnosegruppen'(vgl. 3.3), 'Diskriminanzanalysen'(vgl. 3.8) und 'Paarweise t-Tests'(vgl. 3.7) wurden 8 (a+b) bzw. 11 (c) Gruppen gebildet. Je Patient wurde nur der erste Befund verwertet. Die Einteilungen wurden so gewählt, daß sie disjunkt sind, weil bezüglich der Mittelwerte in den einzelnen Gruppen t-Tests durchgeführt werden sollten. Eine Aufgliederung in mehr Untergruppen, als in Tab. 2 war möglich, da ein hoher Stichprobenumfang nicht nötig war. In den einzelnen folgenden Untersuchungen sind die Gruppen jeweils mit der entsprechenden Numerierung nach Tab. 2 bzw. Tab. 3 versehen.

DIAGNOSEGRUPPEN FÜR DIE STATISTISCHEN VERFAHREN: Tab.2

a) "KORRELATIONEN VON ANTITHROMBIN III" Tab. 5-11

b) "ANZAHL PATHOLOGISCHER LABORPARAMETER" Tab.13,14

c) "EINFLUß DER THERAPIE AUF DEN ANTITHROMBIN III-PLASMASPIEGEL" Tab.19 und Abb. 19

nr.	Diagnose	Anzahl	Diagnosegruppen nach Tab. 1
1	Alkoholische Zirrhose	15	4
2	Akute Hepatitis	11	8
3	Alkoholischer Parenchymschaden	25	1+2+3+5
4	Medikamentös-toxischer Schaden	17	2+6+7
5	Chronisch-persistierende Hepatitis	5	9
6	Cholangitis,Verschlußikterus	10	13
7	Zirrhose *	36	4+5+(9)+10+11+12+14

* Aus der Gruppe der chronisch-persistierenden Hepatitis lag in einem Falle ein zirrhotischer Umbau vor, bei der chronisch-progressiven Hepatitis in beiden Fällen.

Bei jedem Patienten wurden , soweit vorhanden , mehrere Befunde des Krankheitsverlaufes verwertet.

DIAGNOSEGRUPPEN FÜR DIE STATISTISCHEN VERFAHREN:
a) "MITTELWERTE FÜR LABORPARAMETER IN DIAGNOSEGRUPPEN" Abb. 2 a-v
b) "DISKRIMINANZANALYSEN" Tab. 17,18
c) " PAARWEISE T-TESTS" Tab. 15,16 und Abb. 18

Tab.3

nr. a)b)	nr. c)	Diagnose	Anzahl	Diagnosegruppen nach Tab. 1
1	1	Alkoholischer Parenchymschaden	9	1
2	2	Alkoholische Zirrhose	18	4+5
3	3	Medikamentös-toxischer Schaden	6	6
4	4	Akute Hepatitis	10	8
5	5	Chronisch-persistierende Hepatitis	5	9
-	6	Chronisch-progressive Hepatitis	2	10
6	7	Cholangitis, Verschlußikterus	8	13
7	8	Sekundärer Lebertumor	5	15
8	9	Zirrhose	7	11+12+14
-	10	Medikament.toxische Schäden und akute Hepatitis	2	7
-	11	Medikament.toxische und alkoholische Schädigung	3	2

Bei jedem Patienten wurde nur der erste Befund verwertet.

3.3 Mittelwerte für Laborparameter in Diagnosegruppen

Um einen Überblick über die erhobenen Daten in den einzelnen Diagnosegruppen zu erhalten, wurden Mittelwert und $\mu / \sqrt{n}$ als Maß für die Steuung um den Mittelwert errechnet (Abb. 2 a - v). Die unter den Säulen angegebene Numerierung entspricht den Diagnosen der Tab. 3 a); die in den Säulen dargestellten Zahlen geben Information über den Stichprobenumfang.

3.3.1 Fibrinogen

Die Werte für Fibrinogen sind in allen Gruppen mäßig pathologisch; lediglich für den Verschlußikterus und die sekundären Lebertumoren ergeben sich normale bis subnormale Werte.

3.3.2 Faktor II

Hier zeigt sich bis auf die Diagnosen 1, 3 und 4 ein recht homogenes Bild mit Werten um 60 - 70 %. Für die beiden Fälle mit alkoholischem Leberschaden liegt die Aktivität bei 75 %. Bei der medikamentös-toxischen Schädigung ist Prothrombin normal. Die akute Hepatitis weist stark pathologische Werte auf.

3.3.3 Faktor V

In allen Gruppen liegen Werte um 80 % vor. Eine Ausnahme macht der Verschlußikterus, hier ist Faktor V normal; dieser Befund war zu erwarten, da durch den Schädigungsmechanismus lediglich die Synthese Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren beeinträchtigt ist.

3.3.4 Faktor VII

Schwach pathologische Werte ergeben sich für Verschlußikterus, stärker pathologische Befunde für die alkoholische und

medikamentös-toxische Leberschädigung. Die Angaben für alkoholische Zirrhose, chronisch-persistierende Hepatitis, sekundärer Lebertumor und Zirrhosen bewegen sich zwischen 30 und 50 %. Stark pathologisch sind die Befunde bei akuter Hepatitis.

3.3.5 Faktor X

Werte um 80 % für alkoholische und medikamentös-toxische Schäden und chronisch-persistierende Hepatitis; Ergebnisse um 50 % für alle anderen Diagnosen; stark pathologische Werte wieder bei akuter Hepatitis.

3.3.6 Faktor XIII

Es ergibt sich ein ziemlich homogenes Bild mit Ergebnissen zwischen 80 und 110 %; stark pathologische Befunde für akute Hepatitis.

3.3.7 PTT

Es liegen normale Gerinnungszeiten bei allen Diagnosen vor, außer bei akuter Hepatitis und sekundären Lebertumoren.

3.3.8 PTZ

Normale Befunde ergeben sich in allen Gruppen, außer bei alkoholischer Zirrhose, medikamentös-toxischen Schäden und sekundären Lebertumoren.

3.3.9 Quick

Es finden sich subnormale Gerinnungszeiten für alkoholische Zirrhosen und Verschlußikterus, stärker pathologische Befunde für sekundäre Lebertumoren und Zirrhosen. Der Quick-Test ist bei der akuten Hepatitis stark pathologisch.

3.3.10 AT III

Stärker erniedrigtes AT III zeigt sich bei der alkoholischen Zirrhose und bei akuter Hepatitis. Näheres über AT III und Diagnosegruppen vgl. 3.7 .

3.3.11 Albumin in g / l

Pathologische Werte ergeben sich für die alkoholische Zirrhose, den Verschlußikterus und die Zirrhosen.

3.3.12 Albumin in %

Im Vergleich zu 3.3.11 liegt zusätzlich erniedrigtes Albumin bei chronisch-persistierender Hepatitis vor; das relative Albumin ist erhöht bei medikamentös-toxischer Schädigung.

3.3.13 alpha-1-Globuline

Erniedrigte Werte ergeben sich bei medikamentös-toxischer Schädigung, leicht erhöhtes alpha-1-Globulin bei sekundären Lebertumoren.

3.3.14 alpha-2-Globuline

In allen Gruppen finden sich normale Werte. Niedriges, aber normales alpha-2-Globulin bei medikamentös-toxischer Schädigung und akuter Hepatitis. Der Befund für akute Hepatitis ist nicht regelrecht (116).

3.3.15 beta-Globuline

Erniedrigte beta-Globuline treten auf bei medikamentös-toxischer Schädigung, chronisch-persistierender Hepatitis und grenzwertige Befunde bei sekundären Lebertumoren und akuter Hepatitis.

3.3.16 gamma-Globuline

Erhöhte gamma-Globuline zeigen sich bei alkoholischen Zirrhosen, chronisch-persistierender Hepatitis und Zirrhose; auffällig ist die starke Erhöhung bei chronisch-persistierender Hepatitis.

3.3.17 Gesamt-Eiweiß

In allen Gruppen liegen normale Befunde vor; nach oben fiel die chronisch-persistierende Hepatitis mit Werten um 85 g / l heraus.

3.3.18 GOT

Grenzwert-Befunde sind bei den Zirrhosen zu erheben. In anderen Gruppen ist die GOT stärker erhöht; auch für die alkoholischen Zirrhosen finden sich stärker pathologische Werte; exzessiv erhöhte GOT bei akuter Hepatitis.

3.3.19 GPT

Es zeigen sich ähnliche Befunde, wie für die GOT.

3.3.20 gamma-GT

Grenzwertige Befunde treten auf bei der alkoholischen Parenchymschädigung und den medikamentös-toxischen Schäden. Exzessiv hohe Werte ergeben sich für Zirrhosen. Diese Befunde sind wegen des geringen Stichprobenumfangs nicht repräsentativ.

3.3.21 CHE

Pathologische Werte liegen vor bei alkoholischen Zirrhosen, Zirrhosen und sekundären Lebertumoren. Diese Befunde sind wegen

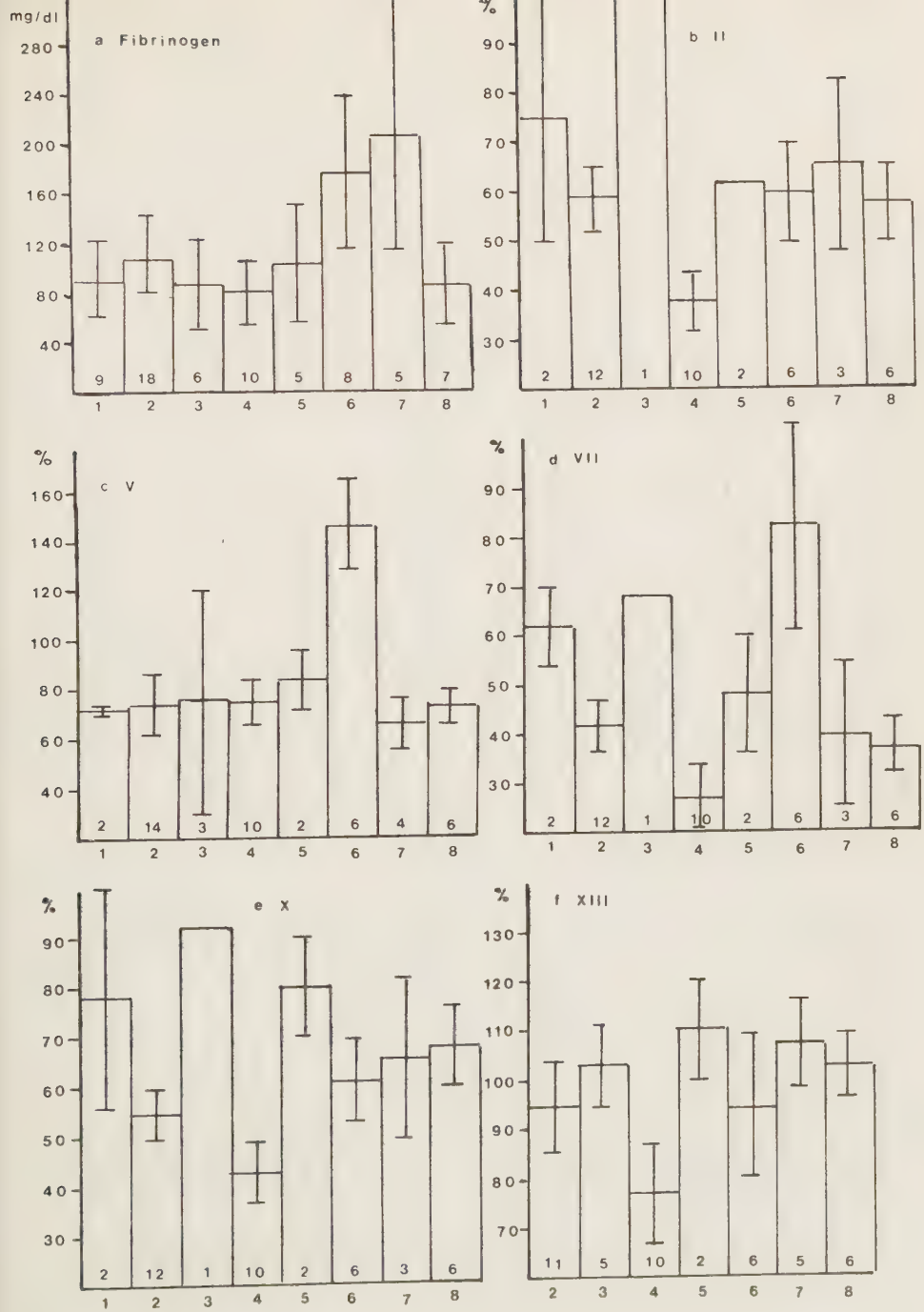


Abb. 2 a - f : Laborparameter in Diagnosegruppen (Gruppen vgl. Tab. 3a)

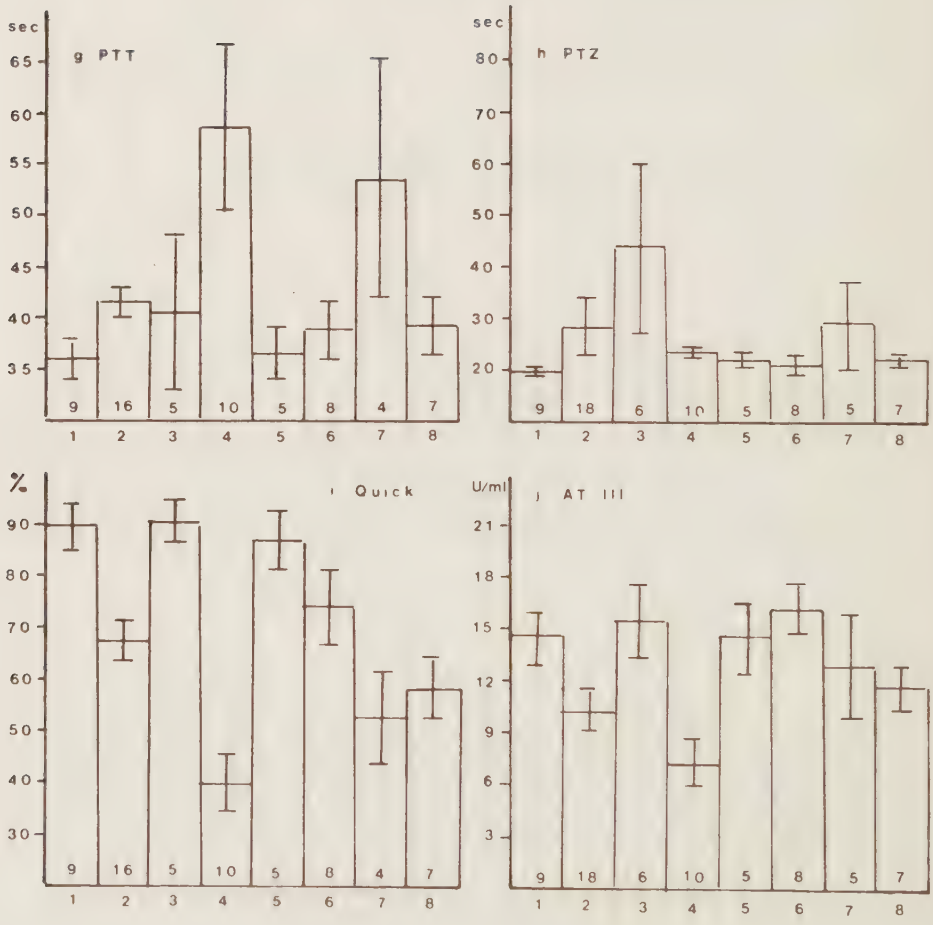


Abb.2 g-j : Laborparameter in Diagnosegruppen (Gruppen vgl. Tab. 3a)

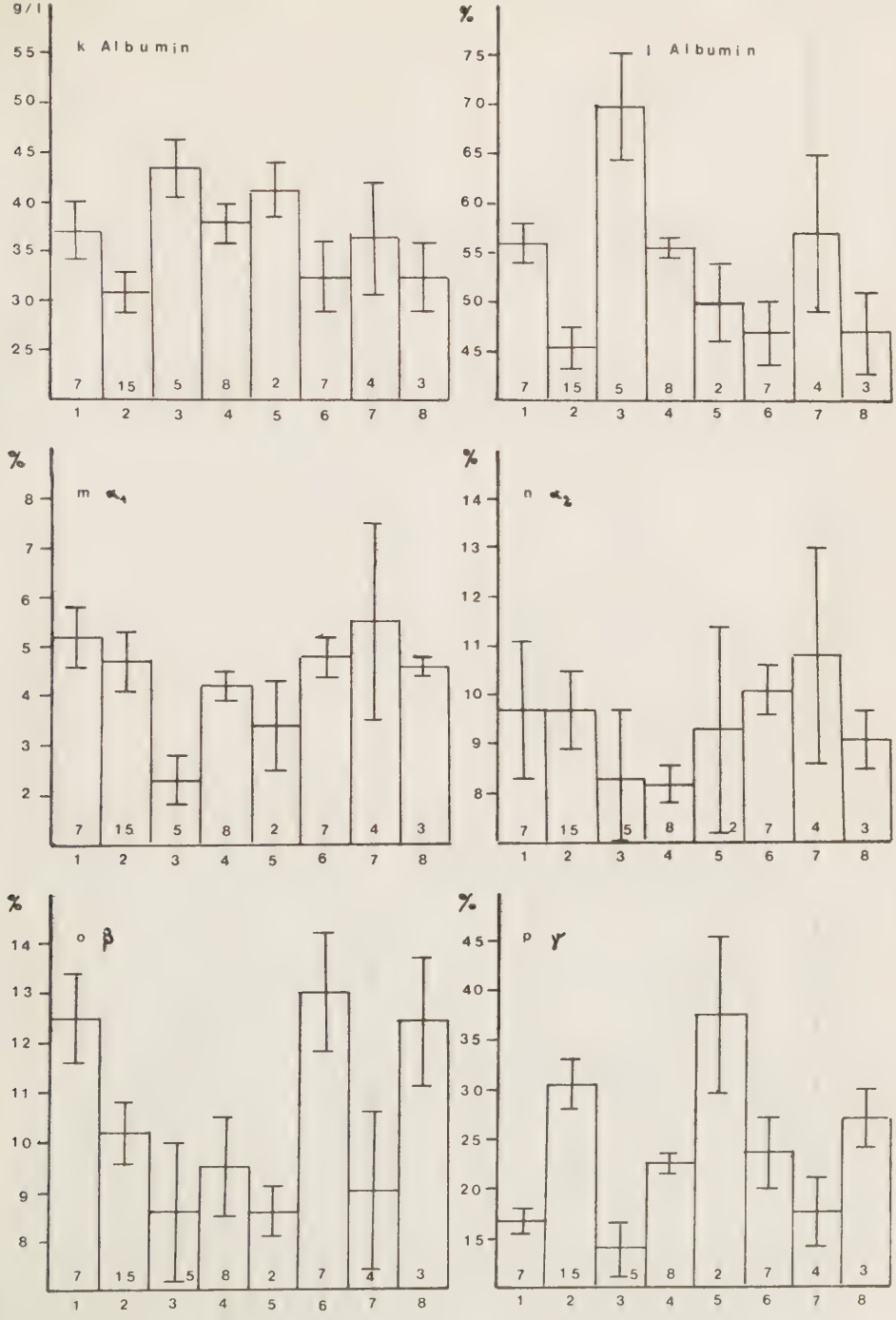


Abb. 2 k-p: Laborparameter in Diagnosegruppen (Gruppen vgl. Tab. 3a)

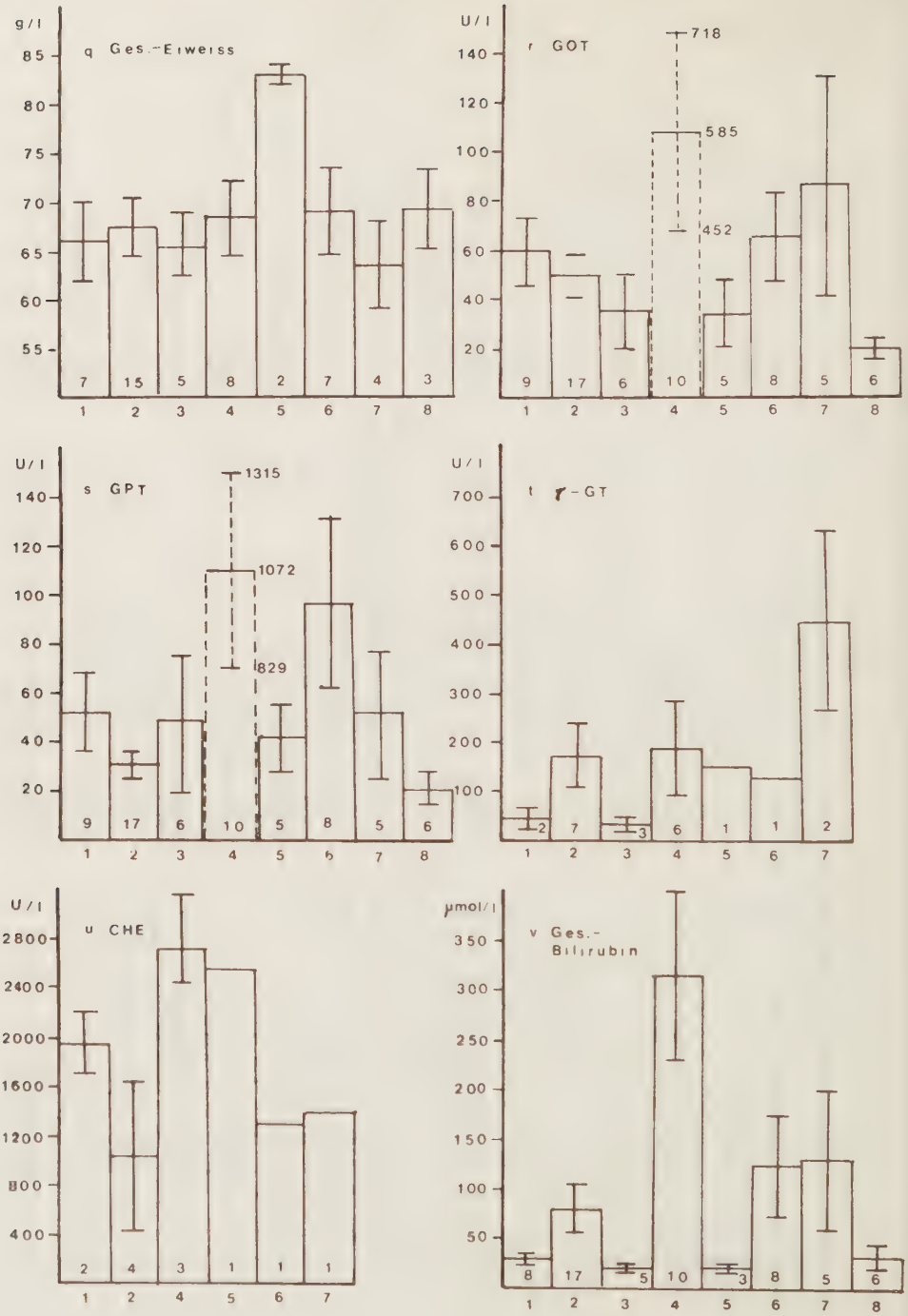


Abb. 2 q-v: Laborparameter in Diagnosegruppen (Gruppen vgl. Tab. 3a)

des geringen Stichprobenumfangs nicht repräsentativ.

3.3.22 Gesamt-Bilirubin

Mäßig pathologische Werte bis 30 µmol / l bei alkoholischer und medikamentös-toxischer Schädigung, chronisch-persistierender Hepatitis und Zirrhosen. Hohe Bilirubinmengen kumulieren bei akuter Hepatitis. Bei Verschlußikterus ergab sich ein Bilirubin von ca. 120 µmol / l.

3.4 Korrelationen von Antithrombin III

Die Einteilung des Patientenkollektivs ergibt sich nach Tab. 2. Für diese Analyse wurden bei einem Patienten, soweit vorhanden, mehrere Befunde des Krankheitsverlaufes verwertet.

3.4.1 Aufstellen eines mathematischen Modells für die AT III-Wirkung

3.4.1.1 Problemstellung

Aus den errechneten Korrelationen des AT III mit verschiedenen Laborparametern soll eine Aussage gemacht werden über einen eventuellen Hemmechanismus des Antithrombins auf den entsprechenden Gerinnungsfaktor. Auch wenn das statistische Verfahren der Korrelation in der Lage ist, ein gleich- oder gegensinniges Verhalten von zwei Größen aufzuzeigen, so ist daraus keineswegs auf eine kausale Wechselbeziehung zwischen den beiden Größen zu schließen. So ist das Ziel dieses Problems nicht, aus den errechneten Korrelationen eine Kausalbeziehung herzuleiten; es soll lediglich anhand eines mathematischen Modells aufgezeigt werden, welche Ergebnisse zu erwarten sind, falls zwischen AT III und einem Gerinnungsfaktor ein Zusammenhang besteht. Die kausalen Zusammenhänge sind vorgegeben und durch experimentelle Arbeiten belegt (vgl. 1.1). Ferner soll überprüft werden, ob die Steigung der Regressionsgeraden eine

Aussage darüber gestattet, welcher Syntheseweg (AT III oder Gerinnungsfaktor) durch die Leberschädigung mehr betroffen ist.

3.4.1.2 Synthese einer Substanz im Hepatozyten

Es wird von der Voraussetzung ausgegangen, daß die pro Zeiteinheit gebildete Substanzmenge konstant ist und damit:

$$(1)\ \frac{d}{dt}S = a \qquad (a: \text{mol/s})$$

Die Größe a stellt in der obigen Gleichung die Bildungskonstante dar. Es ergibt sich die aktuelle Menge an gebildeter Substanz (bzw. als Konzentration im Plasma):

$$(2)\ S = a*t \qquad (S: \text{mol})$$

Gleichung (2) läßt sich graphisch darstellen:

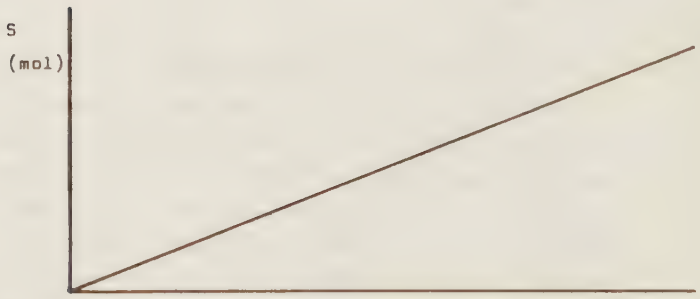


Abb. 3: Synthese einer Substanz im Hepatozyten

3.4.1.3 Abbau der gebildeten Substanz im Organismus

Der Abbau gehorcht einer Exponentialfunktion, wobei die pro

Zeiteinheit abgebaute Menge der aktuellen Menge proportional ist.

$$(3)\ \frac{d}{dt}S = -S_0 * b \qquad (b: 1/s)$$

Die Konstante b stellt in Gleichung (3) die Abbaukonstante dar.
Es ergibt sich die aktuelle Menge an Substanz (bzw. als Konzentration im Plasma):

$$(4)\ S = S_0 * e^{-b*t}$$

Als graphische Darstellung der Gleichung (4) ergibt sich:

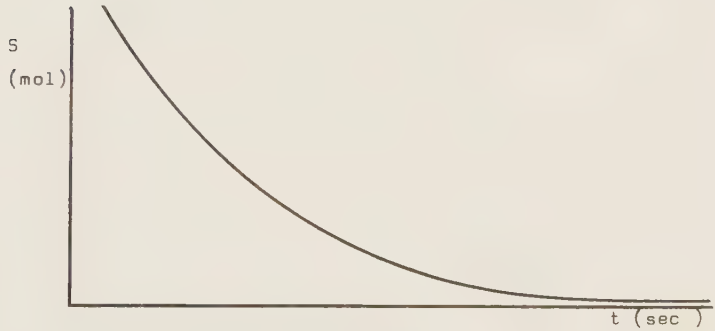


Abb. 4: Abbau einer Substanz im Organismus

3.4.1.4 Substanzumsatz

Für die Bildung ergab sich:

$$(1)\ \frac{d}{dt}S = a$$

Für den Abbau ergab sich:

$$(3)\ \frac{d}{dt}S = -S_0 * b$$

Somit resultiert für den Umsatz:

$$(5)\ -S = a - b*S$$

Für diese Differentialgleichung ergibt sich für S die Lösung:

$$(6)\ S = \frac{a}{b}*(1 - e^{-b*t})$$

Voraussetzung für die Interpretation der Korrelationen ist ein steady-state.
Für $t \rightarrow \infty$ folgt nach Gleichung (6) das steady-state:

$$(7)\ \lim_{t\rightarrow\infty} S = \lim_{t\rightarrow\infty} \frac{a}{b}*(1 - e^{-b*t}) = \frac{a}{b}$$

Die graphische Darstellung dieses Problems ergibt:

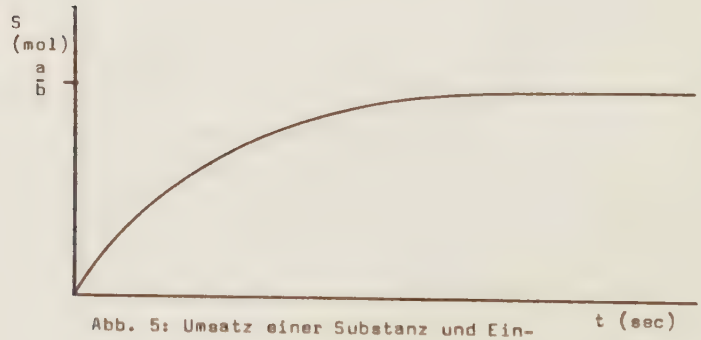


Abb. 5: Umsatz einer Substanz und Einstellung eines steady-state

3.4.1.5 Einwirken einer Noxe im steady-state

Es möge eine Noxe mit der Stärke N auf den Hepatozyten einwirken. Vorausgesetzt wird, daß durch die Noxeneinwirkung der Abbau von S nicht verändert wird.
Als neue Syntheserate für S findet sich nach Noxeneinwirkung:

$$(8)\quad -S = a * (1 - \alpha_i) \qquad \text{mit} \alpha_i \in [0,1]$$

α_i ergibt sich aus:

$$(9)\quad \alpha_i = N * \beta_i * \gamma_i$$

wobei N die Stärke der einwirkenden Noxe, β_i die Empfindlichkeit des Syntheseweges bezüglich der einwirkenden Noxenart und γ_i eine patientenspezifische Konstante darstellt.
Damit ergibt sich für die Synthese der Substanz:

$$(10)\quad \frac{d}{dt}S = a*(1-\alpha_i) \qquad \text{und}$$

$$(11)\quad S = (1-\alpha_i) * \frac{a}{b} * (1 - e^{-b*t})$$

Für ein neues steady-state bedeutet dies:

$$(12)\quad \lim_{t\to\infty} S = (1-\alpha_i) * \frac{a}{b}$$

Der Kurvenverlauf dieser Gleichung zeigt: Abb. 6 .

Stellt sich nach der Noxeneinwirkung kein neues steady-state ein, bzw. kommt die Bildung von S vollständig zum erliegen, gilt für die Bildung:

$$(13)\quad \frac{d}{dt}S = 0 \qquad \text{und für den Abbau:}$$

$$(3)\quad \frac{d}{dt}S = -b*S_0$$

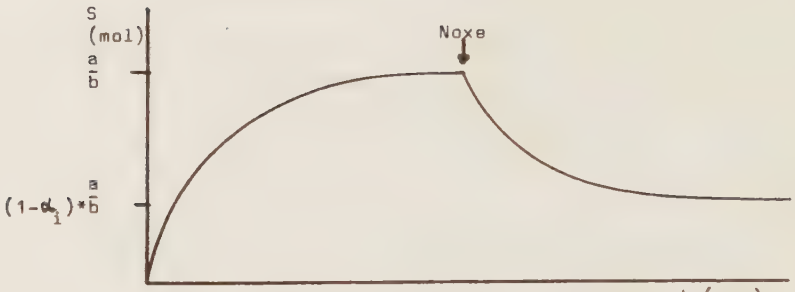


Abb. 6: Noxeneinwirkung und Einstellung eines neuen steady-state

mit (4) $S = S_0 * e^{-b*t}$

nach dem Zeitpunkt der Noxeneinwirkung.
Die graphische Darstellung ergibt:

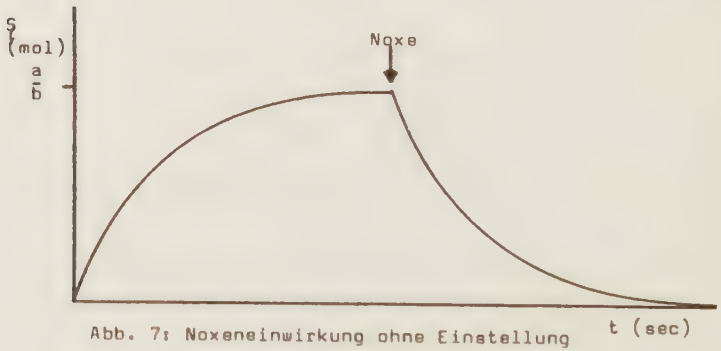


Abb. 7: Noxeneinwirkung ohne Einstellung eines neuen steady-state

3.4.1.6 Korrelation zwischen AT III und einem Gerinnungsfaktor; zwischen beiden besteht keine Wechselwirkung

Im steady-state findet sich für den AT III-Plasmaspiegel:

$$(14)\quad A = \frac{a_a}{b_b}$$

und für den Gerinnungsfaktor:

$$(15)\quad G = \frac{a_g}{b_g}$$

Die graphische Darstellung zeigt:

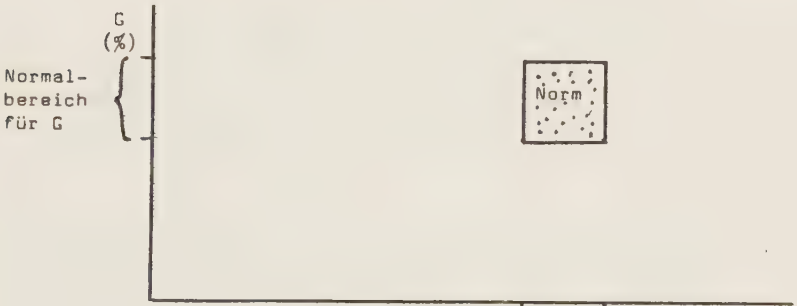


Abb. 8: Korrelation von G und A bei Normalzustand

Auf dieses System wirkt eine Noxe mit der Stärke N ein, wobei gilt:

$$(9)\quad \alpha_i = N * \beta_i * \gamma_i$$

mit α_a als Synthesereduktionsfaktor für AT III und α_g als Reduktionsfaktor für den Gerinnungsfaktor.
Die Steigung der Regressionsgeraden ergibt sich aus dem Verhältnis von α_a und α_g.
Graphische Darstellung:

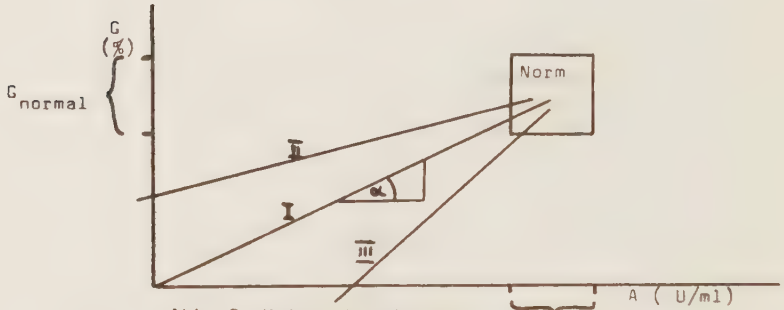


Abb. 9: Unterschiedliches Schädigungsausmaß von G und A und entsprechender Regressionskoeffizient der errechneten Regressionsgerade

Voraussetzung für die obigen Regressionsgeraden ist ein stets konstantes Verhältnis zwischen α_a und α_g für jede Gerade.
Es bedeutet, daß diese Relation sowohl bei verschiedenen Patienten, als auch bei einem bestimmten Patienten zu verschiedenen Zeiten der Befunderhebung identisch sein sollte.
Da zwischen G und A kein kausaler Zusammenhang bestehen soll, läßt sich aus dem Korrelationskoeffizienten keine Schlußfolgerung ziehen.
Allerdings läßt sich bei genügend hohem Korrelationskoeffizient aus dem Regressionskoeffizient ermitteln, welcher der beiden Syntheseswege durch die Noxeneinwirkung mehr geschädigt ist.
Die Steigung der Geraden ergibt sich aus:

$$(17)\quad \tan\alpha = B = \frac{G_{normal} - G_{normal} * (1 - \alpha_g)}{A_{normal} - A_{normal} * (1 - \alpha_a)}$$

da nun der aktuelle Wert von G und A durch Noxeneinwirkung reduziert wurde. Gleichung (17) läßt sich vereinfachen:

$$B = \frac{G_{normal}}{A_{normal}} * \frac{\alpha_g}{\alpha_a}$$

Es lassen sich drei Fälle differenzieren:

I) $\alpha_g = \alpha_a$, d.h. gleiche Schädigung beider Synthesewege.
Für Gleichung (17) ergibt sich damit:

$$(18)\quad B = \frac{G_{normal}}{A_{normal}} = B_{Standard}$$

Die Steigung dieser Geraden wird im weiteren als $B_{Standard}$ bezeichnet; wie aus Abb. 9 ersichtlich, geht sie durch den Mittelpunkt des Koordinatensystems.

II) $\alpha_g < \alpha_a$, d.h. der Syntheseweg für AT III ist mehr geschädigt und damit

$$\frac{\alpha_g}{\alpha_a} < 1 \qquad \text{und} \qquad (19)\quad B < B_{Standard}$$

III) $\alpha_g > \alpha_a$, d.h. der Syntheseweg für den Gerinnungsfaktor ist mehr geschädigt und damit

$$\frac{\alpha_g}{\alpha_a} > 1 \qquad \text{und} \qquad (20)\quad B > B_{Standard}$$

Die Ableitungen der obigen Gleichungen hatten stets zur Voraussetzung, daß sich nach Noxeneinwirkung ein neues steady-state einstellt; nur unter dieser Bedingung kann die Relation zwischen G und A zeitunabhängig sein. Gilt die Voraussetzung des steady-state nicht (vgl. Abb.7), so ergibt sich nach

$$(4)\ S = S_0 * e^{-b*t}$$

und damit für die Relation

$$(21)\ \frac{G}{A} = \frac{G_0 * e^{-b_g*t}}{A_0 * e^{-b_a*t}}$$

Aus dieser Gleichung geht hervor, daß die Relation zeitabhängig ist. Nur für den Fall $b_g = b_a$ ergibt sich eine konstante Beziehung:

$$(22)\ \frac{G}{A} = \frac{G_0}{A_0}$$

Dieser Fall liegt dann vor, wenn Gerinnungsfaktor und AT III eine annähernd gleiche Halbwertszeit haben.

3.4.1.7 Korrelation zwischen AT III und einem Gerinnunsfaktor; AT III übt eine Hemmung auf den Gerinnungsfaktor aus

Da das Antithrombin III, wie durch in-vitro-Studien gezeigt (vgl. 1.1), mit einer entsprechenden Serinprotease derart reagiert, daß sich ein irreversibler Komplex bildet, der aus einem Molekül AT III und einem Molekül des aktivierten Gerinnungsfaktors besteht, wird folgende Gleichung aufgestellt:

$$(23)\ G_w = G_s - A$$

Hierbei stellt G_s einen fiktiven Wert der Aktivität des Gerinnungsfaktors G dar, der gemessen würde, falls sich im Organismus, als auch im in-vitro-Meßmilieu kein AT III befinden würde. Diese Menge wird durch Antithrombin auf den gemessenen Wert G_w reduziert. Gleichung (23) beschreibt also keine kinetischen Wechselwirkungen, sondern stellt eine Bilanzgleichung dar.

Diese Gleichung gilt damit für in-vivo-Reaktionen, die mit, als auch ohne Heparin ablaufen. Unterschiede bestehen nur bezüglich der Menge des inaktivierten Gerinnungsfaktors. Wohl zeigen in-vitro-Studien, daß die Gesamtmenge der inaktivierten Serinprotease mit Heparin nicht zunimmt (vgl. 1.1), doch gilt dies nur in einem geschlossenen System mit begrenzter AT III-Menge und nicht im Organismus, in dem ein Fließgleichgewicht besteht.

Die Inaktivierung von G verläuft folgendermaßen:

$$G + AT\ III \longrightarrow G_a + AT\ III \longrightarrow \left[G_a\text{-}AT\ III\right]$$

Aus dieser Beziehung ist eine Bedingung für Gleichung (23) ersichtlich: eine Inaktivierung der Serinprotease durch AT III setzt deren Aktivierung zu G_a voraus.

Um die Restaktivität von G_s (die mit G_w identisch ist) voraussagen zu können, müssen folgende Voraussetzungen gemacht werden:

1) Die Reaktion zwischen G_s (entspricht G_a) und A verläuft stets in stöchiometrisch gleicher Relation.
2) Die Komplexbildung zwischen G und A bleibt während der Bestimmung von G_w im Gerinnungtest stabil.
3) Die gesamte Menge an G wird aktiviert.
4) Die gesamte Menge an AT III reagiert mit G_a.

Die Voraussetzungen gelten für die unter 1.1 erwähnten Experimente.

Voraussetzung 4) gilt, falls $G_a \geq A$ in Bezug auf die Gesamtmengen an G und A.

Schwierigkeiten ergeben sich, dies auf die in-vivo-Situation zu übertragen:

Die Gültigkeit der Bedingung 1) ist erwiesen (5,31,47,100). Ob die im Organismus gebildeten Komplexe irreversibel sind, kann trotz einiger Untersuchungen nicht mit Sicherheit gesagt werden (32,46,65,101).

Bedingung 3) gilt in vivo sicherlich nicht; eine erhöhte Menge

an aktivierten Gerinnungsfaktoren und damit eine größere Menge für die Inaktivation mit AT III ist nur bei disseminierter intravaskulärer Gerinnung zu erwarten (15,25,65,85).
Bedingung 4) ist in vivo auch nicht erfüllt, da AT III nicht nur mit dem beobachteten Gerinnungsfaktor, sondern auch mit anderen Serinproteasen reagiert; außerdem gilt nicht $G_a \geq A$ (vgl. 1.2).
Wegen Einschränkung der Bedingungen 3) und 4) muß Gleichung (23) also korrigiert werden:

$$(24)\quad G_m = G_a + G_w$$

$$(25)\quad G_m = G_a + G_s - k*A$$

Nach Gleichung (24) ergibt sich, daß die im Gerinnungsassay gemessene Aktivität des Gerinnungsfaktors G_m aus der durch die Bestimmungsmethode aktivierten Menge G_a und der bereits vorher aktiviert vorliegenden Menge G_w resultiert. Die Menge G_w ist nach Gleichung (23) die Aktivität des im Organismus aktivierten Anteils G_s, die von der Hemmung durch AT III verschont blieb. Gleichung (25) zeigt, daß ein Zusammenhang zwischen G und A nur erwartet werden kann, falls $G_w \gg G_a$. Anderenfalls bilden sich Beziehungen heraus, die nach 3.4.1.6 dargestellt werden können.
Um diesen Fall zu beschreiben, bei dem gilt $G_w \gg G_a$, ergibt sich:

$$(23)\quad G_w = G_s - A$$

wobei G_s den größten Teil der Gesamtmenge des Gerinnungsfaktors darstellt, der nun aktiviert vorliegt. Gleichung (23) folgt aus Gleichung (25), da G_a zu vernachlässigen ist.
Nach Gleichung (14) und (15) folgt für G_w:

$$(26)\quad G_{wv} = \frac{a_g}{b_g} - \frac{a_a}{b_a}$$

wobei G_{wv} andeuten soll, daß dieser Wert vor Noxeneinwirkung vorliegt.
Auf diese System wirkt eine Noxe ein, wobei die Synthese von G und A um den Faktor α_g bzw. α_a reduziert wird.

$$(27)\quad G_{wn} = \frac{a_g * (1-\alpha_g)}{b_g} - \frac{a_a * (1-\alpha_a)}{b_a}$$

Wie unter 3.4.1.6 lassen sich drei Fälle differenzieren:
I) $\alpha_g = \alpha_a = \alpha_n$, d.h. gleiche Schädigung beider Synthesewege.
Also gilt für Gleichung (27):

$$G_{wn} = \frac{a_g * (1-\alpha_n)}{b_g} - \frac{a_a * (1-\alpha_n)}{b_a}$$

$$= (1-\alpha_n) * \left(\frac{a_g}{b_g} - \frac{a_a}{b_a}\right)$$

$$(28)\quad G_{wn} = (1-\alpha_n) * G_{wv}$$

Damit zeigt sich, daß der Wert für den Gerinnungsfaktor vom AT III unabhängig ist; er ergibt sich aus der Aktivität vor Noxeneinwirkung und der Noxenstärke: Abb. 10.
II) und III) $\alpha_g > \alpha_a$ und $\alpha_g < \alpha_a$; in diesem Falle läßt sich Gleichung (27) nicht vereinfachen. Es ergibt sich:

$$(29)\quad G_{wn} = G_{wv} * (1-\alpha_g) - A * (1-\alpha_a)$$

Damit ist der Grad der Korrelation zwischen G und A stark von der Differenz zwischen α_g und α_a abhängig. Zwar ist im Vergleich zu Gleichung (28) eine Korrelation zu erwarten, doch ist diese entsprechend Gl. (29) schwach.

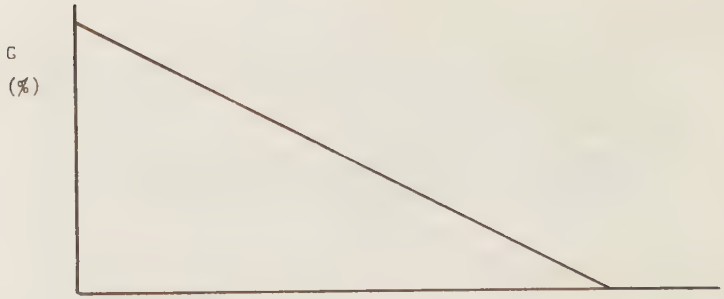


Abb. 10: Durch AT III hemmbare Serinprotease, deren aktueller Plasmaspiegel nur von der Noxenstärke abhängt

3.4.1.8 Vergleich beider Möglichkeiten

Beide Modelle (3.4.1.6 und 3.4.1.7) lassen sich folgendermaßen vergleichen:

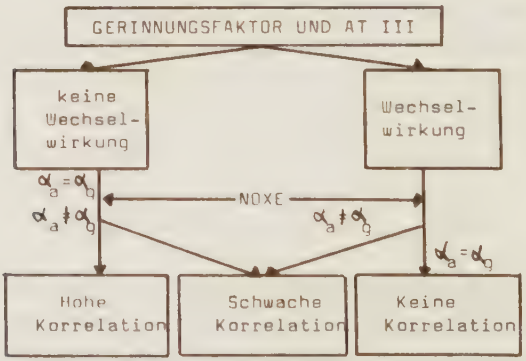


Abb. 11: Wechselwirkung und erwartete Korrelation

3.4.1.9 Errechnung des $B_{Standard}$

Die unten angegebenen Werte (Tab. 4) zeigen die Steigung der Regressionsgeraden an, die sich in einem System aus AT III und Gerinnungsfaktor ergibt, wobei zwischen beiden keine Wechselwirkung besteht (3.4.1.6). Die Synthese beider Substanzen ist entsprechend Gleichung (18) in gleichem Ausmaß gestört.
Für AT III und einen Gerinnungsfaktor (oder Bilirubin,Leberenzym) ergibt sich ein Minimal- und ein Maximalwert für $B_{st.}$:

$$B_{st.min.} = \frac{G_{unterer\ Normbereich}}{A_{oberer\ Normbereich}}$$

$$B_{st.max.} = \frac{G_{oberer\ Normbereich}}{A_{unterer\ Normbereich}}$$

mit $B_{st.} \in \left[B_{st.min.}, B_{st.max.}\right]$

Normalbereich für AT III: 17 - 25 U / ml

Faktor	Normalbereich	$B_{st.min.}$	$B_{st.max.}$
II,VII,IX,X	70-100%	2,8	5,8
V	70-150%	2,8	8,8
XIII	70-120%	2,8	7,1
Fibrinogen	200-450 mg/dl	8,0	26,5
Bilirubin	< 17 µmol/l	0	1,0
CHE	1900-3800 U/l	76,0	223,5
Gesamt-Eiw.	60-80 g/l	2,4	4,7
Albumin %	0,55-0,65	0,022	0,038
Albumin g/l	35-50 g/l	1,4	2,9

Tab. 4: Erwarteter Regressionskoeffizient bei gleicher Syntheseeinschränkung von AT III und 2. Parameter

3.4.1.10 Verwendete Indices

S	Substanzmenge, -konzentration
a	Syntheserate
b	Abbaurate
S_0	Ausgangsmenge, -konzentration an S
t	Zeit
N	Noxenstärke
α_i, α_n	Reduktionsfaktor für Syntheserate
β_i	Empfindlichkeit des Syntheseweges
γ_i	Patientenspezifische Empfindlichkeit
A	Antithrombin III-Menge, -konzentration
G	Gerinnungsfaktor-Menge, -konzentration
$\tan\alpha, B$	Steigung der Regressionsgeraden
a_g, b_g	Synthese- , Abbaurate für G
a_a, b_a	Synthese- , Abbaurate für A
G_0, A_0	Ausgangsmenge, -konzentration für G bzw. A
k	Proportionalitätsfaktor
G_w	im Gerinnungsassay gemessene Aktivität des Gerinnungsfaktors
G_s	fiktive Aktivität des Gerinnungsfaktors ohne AT III
G	inaktiver Gerinnungsfaktor (Proprotease)
G_a	aktivierter Gerinnungsfaktor
G_m	im Gerinnungsassay gemessene Aktivität bei vorheriger Teilaktivierung (G_w) von G
G_{wv}	Gerinnungsfaktor vor Noxeneinwirkung
G_{wn}	Gerinnungsfaktor nach Noxeneinwirkung

3.4.2 Ermittelte Korrelationen im gesamten Patientenkollektiv

Die errechneten Korrelationen sind in den Tab. 5 - 7 zusammengestellt. n gibt den Stichprobenumfang an, r den Korrelationskoeffizient und b die Steigung der Regressionsgeraden. Für jede Korrelation wurde eine getrennte Berechnung für Patienten mit und ohne Heparin durchgeführt. Für das Signifikanzniveau gelten die Bemerkungen unter den Tabellen. Das

p unter 'Vergleich' gibt an, ob sich die beiden Geraden mit und ohne Heparin signifikant unterscheiden.

3.4.2.1 Faktoren II, V, VII, X, XIII und AT III (Tab. 5)

Für die Faktoren II, V, VII, X, XIII ergeben sich in der Gruppe, in der beide Therapieformen zusammengefaßt wurden, durchweg signifikante Beziehungen. Die höchsten Koeffizienten ergeben sich für II, es folgen V und VII, während für X und XIII nur schwache Korrelationen auftreten. In der Heparingruppe ergibt sich für keinen Gerinnungsfaktor eine signifikante Korrelation, wobei zu beachten ist, daß diese Gruppe bezüglich Heparindosis, Applikationsart und Dauer der Therapie inhomogen ist. In der Gruppe ohne Heparin treten durchweg signifikante Korrelationen auf, wobei bis auf Faktor XIII höhere Koeffizienten gegenüber der zusammenfassenden Gruppe (mit und ohne Heparin) vorliegen. Wohl ist bei allen Gerinnungsfaktoren in der Heparingruppe der Regressionskoeffizient kleiner im Vergleich zur Gruppe ohne Heparin, ein signifikanter Unterschied läßt sich aber nicht nachweisen. Im Vergleich der Regressionskoeffizienten zu $B_{st.}$ nach Tab. 4 ergeben sich Werte, die unterhalb des Intervalls liegen; eine Ausnahme macht V, dessen Koeffizient für die zusammenfassende Gruppe im Intervall für $B_{st.}$ liegt.
Es läßt sich also grundsätzlich zeigen, daß mit abfallendem AT III auch die Gerinnungsfaktoren abfallen, da der Regressionskoeffizient positiv ist.

3.4.2.2 Fibrinogen und AT III (Tab. 5)

Es ergeben sich für alle drei Korrelationen signifikante Ergebnisse; in der Heparingruppe tritt der höchste Korrelationskoeffizient auf. Im Vergleich zur Nicht-Heparingruppe liegt in der Heparingruppe der Regressionskoeffizient höher; trotzdem unterscheiden sich die Geraden nicht signifikant. Der Regressionskoeffizient liegt unterhalb des Wertes für $B_{st.}$.

KORRELATIONEN VON ANTITHROMBIN III GEGEN :

(alle Gruppen)

Tab. 5

		II	V	VII	X	XIII	FIBRINOGEN
Gruppen mit und ohne Heparin	n	97	105	97	97	100	166
	r	+0,539**	+0,354**	+0,322**	+0,264**	+0,254**	+0,253**
	b	+2,126	+2,588	+1,466	+1,416	+1,480	+5,822
Gruppen mit Heparin	n	15	15	15	15	15	26
	r	+0,433	+0,487	+0,406	+0,293	+0,033	+0,453*
	b	+1,671	+3,001	+1,468	+0,845	+0,184	+8,557
Gruppen ohne Heparin	n	82	90	82	82	85	140
	r	+0,583**	+0,392**	+0,380**	+0,293**	+0,212*	+0,202*
	b	+2,533	+3,243	+1,992	+1,886	+1,307	+4,952
Vergleich	p	-	-	-	-	-	-

Signifikanzniveau: * : p ist kleiner als 0,05
**: p ist kleiner als 0,01

n: Stichprobenumfang
r: Korrelationskoeffizient
b: Regressionskoeffizient

3.4.2.3 Faktor IX und AT III

Hier konnte eine Berechnung bei nur 14 Patienten durchgeführt werden. Bei einem Patient wurde eine Heparintherapie durchgeführt. Es ergab sich:

$r = + 0,499 \quad (p > 0,05)$

$b = + 7,373$

Die Korrelation ist nicht signifikant; der Regressionskoeffizient liegt oberhalb des $B_{st.}$-Intervalls.

3.4.2.4 Bilirubin und AT III (Tab. 6)

Die Korrelation ist niedrig aber signifikant in der zusammenfassenden und der Nicht-Heparingruppe. Der Betrag des Regressionskoeffizienten ist in der Heparingruppe kleiner, als in der Nicht-Heparingruppe; beide Werte liegen oberhalb des $B_{st.}$-Intervalls. Der Vergleich der beiden Geraden ist nicht signifikant. Damit geht der AT III-Abfall mit einem überproportional ansteigenden Bilirubin einher.

3.4.2.5 GOT, GPT und AT III (Tab. 6)

In allen Gruppen ergeben sich nur schwache Korrelationen. Stets ist ein AT III-Abfall mit ansteigenden Transaminasen korreliert. Der Betrag des Regressionskoeffizienten ist in der Heparingruppe kleiner, als in der Nicht-Heparingruppe; der Vergleich ergibt keinen signifikanten Unterschied.

3.4.2.6 PTT und AT III (Tab. 6,7)

In der zusammenfassenden Gruppe (Tab.6) zeigt sich, wie auch in der Nicht-Heparingruppe, eine negative signifikante Korrelation. Im Gegensatz dazu ist die Korrelation in der Heparingruppe positiv, aber nicht signifikant. Da die PTT nicht nur vom AT III, sondern auch vom Fibrinogen und den Gerinnungsfak-

toren des endogenen Systems abhängt, wurde zusätzlich eine multiple Regression (Tab. 7) durchgeführt. Auch hier unterscheidet sich die Heparingruppe von den beiden anderen Gruppen durch einen positiven Regressionskoeffizienten; es ergeben sich im Vergleich zur linearen Regression wesentlich bessere Korrelationen in der zusammenfassenden und der Nicht-Heparin-Gruppe.

3.4.2.7 Quick und AT III (Tab. 6,7)

Signifikante Korrelationen treten auf in der zusammenfassenden (mit und ohne Heparin) und der Nicht-Heparin-Gruppe. Stets sind Quick und AT III positiv korreliert. Die Steigung der Regressionsgeraden ist in der Heparingruppe wesentlich geringer, als in der Nicht-Heparingruppe; beide Geraden unterscheiden sich (wie auch bei der PTT) signifikant. Auch hier konnten wesentlich höhere Korrelationskoeffizienten durch Anwendung der multiplen Regression (Tab. 7) erzielt werden.

3.4.2.8 PTZ und AT III (Tab. 6,7)

Eine signifikante Korrelation zeigt sich nur in der Nicht-Heparingruppe. Auch die multiple Regression erbringt keine besseren Ergebnisse.

3.4.2.9 gamma-GT und AT III

Diese Berechnung konnte an 27 Befunden von Patienten ohne Heparintherapie durchgeführt werden:

$r = -0{,}468 \quad (p < 0{,}05)$

$b = -17{,}271$

KORRELATIONEN VON ANTITHROMBIN III GEGEN :

(alle Gruppen)

Tab. 6

		PTT	QUICK	PTZ	BILIRUBIN	GOT	GPT
Gruppen mit und ohne Heparin	n	157	157	165	127	135	135
	r	-0,324**	+0,429**	-0,102	-0,300**	-0,254**	-0,234**
	b	-0,939	+1,737	-0,303	-9,457	-10,920	-15,462
Gruppen mit Heparin	n	26	26	26	17	19	19
	r	+0,097	+0,105	-0,055	-0,478	-0,351	-0,456*
	b	+0,353	+0,418	-0,244	-3,099	-5,369	-7,174
Gruppen ohne Heparin	n	131	131	139	110	116	116
	r	-0,525**	+0,570**	-0,206*	-0,277**	-0,237**	-0,214*
	b	-1,432	+2,350	-0,510	-9,742	-11,458	-15,874
	p	**	**	**	-	-	-

Signifikanzniveau: * : p ist kleiner als 0,05

**: p ist kleiner als 0,01

n: Stichprobenumfang

r: Korrelationskoeffizient

b: Tegressionskoeffizient

MULTIPLE REGRESSION VON ANTITHROMBIN III :

(alle Gruppen)

Tab. 7

		PTT	QUICK	PTZ
Gruppen mit und ohne Heparin	n	76	76	100
	r	0,525**	0,683**	0,142
	b	-0,678	+0,070	-0,094
Gruppen mit Heparin	n	11	11	15
	r	0,716	0,869	0,400
	b	+0,664	+0,046	+1,327
Gruppen ohne Heparin	n	65	65	85
	r	0,568**	0,737**	0,198
	b	-1,185	+0,618	-0,495

Signifikanzniveau: * : p ist kleiner als 0,05

**: p ist kleiner als 0,01

n: Stichprobenumfang

r: Multipler Korrelationskoeffizient

b: Regressionskoeffizient für AT III

Als abhängige Variablen der multiplen Regression gelten die nebenstehenden Phasenteste.

PTT: Unabhängige Variablen sind: II,V,X,FIBRINOGEN,ANTITHROMBIN III

QUICK: Unabhängige Variablen sind: II,V,VII,X,FIBRINOGEN, ANTITHROMBIN III

PTZ: Unabhängige Variablen sind: FIBRINOGEN,ANTITHROMBIN III

3.4.2.10 CHE und AT III

Die Korrelation wurde an 13 Befunden bei Patienten ohne Heparintherapie ermittelt:

$r = + 0{,}307 \quad (p < 0{,}05)$

$b = + 84{,}428$

Der Regressionskoeffizient liegt damit innerhalb des $B_{st.}$-Intervalls (Tab. 4).

3.4.2.11 Elektrophorese und AT III (Tab. 11)

An dieser Stelle werden nur die in Tab. 11 in der ersten Spalte ('alle Gruppen') stehenden Befunde beschrieben.
Die hinter dem Stichprobenumfang in Klammern angegebene Zahl weist darauf hin, daß sich dabei kein Patient unter Heparintherapie befand.
Schwach signifikante Korrelationen lassen sich für Albumin (in % und in g/l), alpha-2- und gamma-Globuline nachweisen. Für die alpha-1-Globuline (in Tab. 11 nicht gezeigt) ergibt sich keine Korrelation; für die beta-Globuline ergibt sich:

$n = 61(0)$

$r = + 0{,}369 \quad (p < 0{,}01)$

$b = +0{,}002$

Stets tritt eine positive Korrelation zwischen den Elektrophorese-Fraktionen auf, außer bei den gamma-Globulinen, die mit abfallendem AT III ansteigen.

3.4.3 Ermittelte Korrelationen in einzelnen Diagnosegruppen

Da nach 3.4.1.5 die Reduktion eines Syntheseweges nicht nur von der Noxenstärke, sondern auch von der Empfindlichkeit des Synthesesystems abhängt, lag es nahe, die Korrelationen auch in verschiedenen Diagnosegruppen zu untersuchen. Die Gruppen ergeben sich nach Tab. 2. Im Gegensatz zu 3.4.2 wurde wegen der Rücksicht auf noch tragbare Stichprobenumfänge nicht

zwischen Heparin- und Nicht-Heparin-Gruppe differenziert. Zudem ließen sich mit Ausnahme der Phasenteste (PTT, PTZ, Quick) keine signifikanten Differenzen nachweisen. In den meisten Gruppen ist die Anzahl der Heparinpatienten sehr klein (in Klammern hinter dem Stichprobenumfang angegeben). Die unter 3.4.2 beschriebenen Korrelationen für das gesamte Patientenkollektiv sind zum Vergleich in den Tab. 8 - 11 nochmals angegeben (Nicht-Heparin-Gruppe).

3.4.3.1 Faktor II und AT III (Tab. 8)

Es lassen sich außer in den beiden Zirrhose-Gruppen gleich gute bzw. bessere Ergebnisse erzielen, als im Gesamtkollektiv. Die negative Korrelation bei den alkoholischen Zirrhosen widerspricht den Ergebnissen in den anderen Gruppen. Für die alkoholische und medikamentös-toxische Schädigung und den Verschlußikterus liegt der Regressionskoeffizient innerhalb des $B_{st.}$-Intervalls. Die akute Hepatitis liegt mit ihrem Regressionskoeffizient knapp, die Zirrhose stark unterhalb dieses Intervalls.

3.4.3.2 Faktor V und AT III (Tab. 8)

Bessere Korrelationen, als im Gesamtkollektiv finden sich für akute Hepatitis, alkoholische und medikamentös-toxische Schädigung. In den restlichen Gruppen errechnet sich keine signifikante Beziehung. Nur für die medikamentös-toxische Schädigung zeigt sich ein innerhalb des $B_{st.}$-Intervalls liegender Wert; alle anderen Regressionskoeffizienten liegen unterhalb dieses Bereichs.

3.4.3.3 Faktor VII und AT III (Tab. 8)

Im Vergleich zum Gesamtkollektiv läßt sich nur für die medikamentös-toxische Schädigung eine signifikante Korrelation er-

KORRELATIONEN VON ANTITHROMBIN III :
(in Gruppen)

Tab. 8

		Alle Gruppen	Alkoholische Zirrhosen	Akute Hepatitis	Alkoholische Parenchym-schädigung	Medikamentös toxische Schädigung	Cholangitis Verschluß-ikterus	Zirrhose
II	n	82(0)	8(2)	32(0)	15(2)	10(7)	10(2)	29(2)
	r	+0,583**	-0,281	+0,559**	+0,669**	+0,935**	+0,630*	+0,143
	b	+2,533	-0,585	+2,526	+3,116	+4,533	+2,978	+0,440
V	n	90(0)	10(2)	32(0)	15(2)	12(7)	10(2)	32(2)
	r	+0,392**	+0,079	+0,453**	+0,523**	+0,634**	-0,473	+0,277
	b	+3,243	+0,588	+2,753	+2,565	+5,619	-4,680	+1,642
VII	n	82(0)	8(2)	32(0)	15(2)	10(7)	10(2)	29(2)
	r	+0,380**	-0,463	+0,257	+0,323	+0,643*	+0,216	-0,222
	b	+1,992	-0,881	+1,103	+1,418	+2,753	+1,786	-0,637
X	n	82(0)	8(2)	32(0)	15(2)	10(7)	10(2)	29(2)
	r	+0,293**	+0,071	+0,194	+0,695	+0,909**	+0,563	+0,106
	b	+1,886	+0,132	+1,822	+3,504	+4,299	+2,287	+0,356
XIII	n	85(0)	8(1)	31(0)	12(1)	20(11)	8(1)	26(1)
	r	+0,212*	-0,066	-0,091	-0,071	+0,359	+0,691	+0,151
	b	+1,307	-0,331	-0,744	-0,348	+1,710	+5,373	+0,632

Signifikanzniveau: * : p ist kleiner als 0,05
**: p ist kleiner als 0,01

n: Stichprobenumfang
in Klammern: Pat. mit Heparin
r: Korrelationskoeffizient
b: Regressionskoeffizient

mitteln mit einem Regressionskoeffizient unterhalb des $B_{st.}$-Intervalls für alle Gruppen.

3.4.3.4 Faktor X und AT III (Tab. 8)

Hohe und signifikante Korrelationen finden sich nur bei alkoholischer und medikamentös-toxischer Schädigung. In diesen Gruppen ist der Regressionskoeffizient innerhalb des $B_{st.}$-Intervalls.

3.4.3.5 Faktor XIII und AT III (Tab. 8)

In keiner Gruppe zeigt sich eine signifikante Beziehung; ferner sind die Ergebnisse widersprüchlich, da sich sowohl positive, als auch negative Korrelationskoeffizienten ergeben.

3.4.3.6 Fibrinogen und AT III (Tab. 9)

Nur bei der alkoholischen Parenchymschädigung findet sich eine mäßig-signifikante, negative Korrelation; für die chronisch-persistierende Hepatitis , Verschlußikterus und Zirrhosen zeigt sich keine Korrelation. Die positiven, aber nicht signifikanten Beziehungen liegen mit dem Regressionskoeffizienten weit unterhalb des Intervalls für $B_{st.}$.

3.4.3.7 PTT und AT III (Tab. 9)

In allen Gruppen errechnen sich negative Korrelationen; signifikant sind diese außer bei chronisch-persistierender Hepatitis und Verschlußikterus. Allerdings liegt der Korrelationskoeffizient nicht höher, als im Gesamtkollektiv.

KORRELATIONEN VON ANTITHROMBIN III :
(in Gruppen)

Tab. 9

		Alle Gruppen	Alkohol. Zirrhosen	Akute Hepatitis	Alkohol. Parenchym-schädigung	Medikament. toxische Schädigung	Chronisch persist. Hepatitis	Cholangitis Verschluß-ikterus	Zirrhose
FIBRINO-GEN	n	140(0)	18(3)	34(0)	30(0)	23(12)	10(0)	16(4)	49(0)
	r	+0,202*	+0,378	+0,307	-0,577**	+0,272	-0,027	+0,169	-0,049
	b	+4,952	+5,862	+6,660	-11,715	+6,254	-0,607	+5,070	-1,069
PTT	n	131(0)	13(0)	34(0)	29(0)	22(12)	10(0)	11(0)	46(0)
	r	-0,525**	-0,591*	-0,513*	-0,427*	-0,641**	-0,372	-0,589	-0,446**
	b	-1,432	-1,102	-2,080	-0,779	-2,040	-0,390	-1,145	-0,633
QUICK	n	131(0)	13(0)	34(0)	35(6)	10(0)	10(0)	11(0)	46(0)
	r	+0,570**	+0,400	+0,706**	+0,565**	+0,797**	+0,858**	+0,267	+0,343*
	b	+2,350	+1,395	+2,782	+2,147	+3,770	+2,088	+1,416	+1,062
PTZ	n	139(0)	15(0)	34(0)	36(6)	23(12)	10(0)	15(4)	49(0)
	r	-0,206*	-0,205	-0,547**	-0,413**	-0,014	-0,730*	+0,279	-0,364**
	b	-0,510	-0,169	-0,312	-1,822	-0,063	-0,328	+1,511	-1,090

Signifikanzniveau: * : p ist kleiner als 0,05
**: p ist kleiner als 0,01

n: Stichprobenumfang
in Klammern : Pat. mit Heparin
r: Korrelationskoeffizient
b: Regressionskoeffizient

3.4.3.8 Quick und AT III (Tab. 9)

Hier lassen sich zum Teil wesentlich höhere Korrelationen als in der Kollektivgruppe erzielen. Die Korrelationen sind stets positiv und besser als bei der PTT (3.4.3.7).

3.4.3.9 PTZ und AT III (Tab. 9)

Auch hier sind die Korrelationen in den einzelnen Gruppen wesentlich besser, als im Gesamtkollektiv. Außer beim Verschlußikterus finden sich negative Korrelationen.

3.4.3.10 Bilirubin und AT III (Tab. 10)

Signifikante Beziehungen lassen sich ermitteln für die alkoholische und medikamentös-toxische Schädigung, für chronisch-persistierende Hepatitis und Zirrhosen. Der Vergleich des Regressionskoeffizienten mit dem Intervall für $B_{st.}$ zeigt, daß der Anstieg des Bilirubins stärker ausgeprägt ist, als der entsprechende AT III-Abfall. Beim Verschlußikterus steigt das Bilirubin überproportional (vgl. $B_{st.}$) mit dem AT III an.

3.4.3.11 GOT und AT III (Tab. 10)

Beide Größen sind stets negativ korreliert; signifikante Beziehungen ergeben sich für die medikamentös-toxische Schädigung und die Zirrhosen. Die höchsten negativen Regressionskoeffizienten finden sich bei akuter Hepatitis und medikamentös-toxischer Schädigung. Eine Ausnahme macht der Verschlußikterus, bei dem die GOT mit dem AT III ansteigt.

3.4.3.12 GPT und AT III (Tab. 10)

Signifikante Korrelationen errechnen sich für die medikamentös-toxische Schädigung und den Verschlußikterus. Hier ist

KORRELATIONEN VON ANTITHROMBIN III :
(in Gruppen)

Tab. 10

		Alle Gruppen	Alkohol. Zirrhosen	Akute Hepatitis	Alkohol. Parenchym-schädigung	Medikament. toxische Schädigung	Chronisch persist. Hepatitis	Cholangitis Verschluß-ikterus	Zirrhose
BILIRUBIN	n	110(0)	16(2)	25(0)	26(0)	18(8)	7(0)	12(0)	42(2)
	r	-0,277**	-0,426	-0,309	-0,460*	-0,642**	-0,758*	+0,435	-0,479**
	b	-9,742	-7,029	-18,893	-7,176	-6,187	-0,958	+14,657	-6,330
GOT	n	116(0)	15(2)	28(0)	30(3)	21(10)	8(0)	12(0)	41(2)
	r	-0,237**	-0,506	-0,279	-0,037	-0,612**	-0,683	+0,548	-0,419**
	b	-11,458	-2,116	-21,231	-0,570	-15,761	-2,868	+6,529	-2,933
GPT	n	116(0)	15(2)	28(0)	30(0)	21(10)	8(0)	12(0)	41(2)
	r	-0,214*	-0,303	-0,287	+0,190	-0,666**	-0,365	+0,716**	-0,266
	b	-15,874	-0,714	-39,083	+1,403	-23,255	-1,521	+14,905	-1,353

Signifikanzniveau: * : p ist kleiner als 0,05
**: p ist kleiner als 0,01

n: Stichprobenumfang
in Klammern: Pat. mit Heparin
r: Korrelationskoeffizient
b: Regressionskoeffizient

KORRELATIONEN VON ANTITHROMBIN III :
(in Gruppen)

Tab. 11

		Alle Gruppen	Alkoholische Zirrhosen	Akute Hepatitis	Alkoholische Parenchym-schädigung	Medikamentös toxische Schädigung	Cholangitis Verschluß-ikterus	Zirrhose
GESAMT-EIWEIß	n	68(0)	6(1)	9(0)	20(0)	11(3)	8(0)	25(1)
	r	+0,148	-0,809*	-0,048	+0,078	-0,385	+0,795*	+0,022
	b	+0,247	-0,924	-0,087	+0,016	-0,805	+2,112	+0,033
ALBUMIN (absolut)	n	61(0)	6(1)	9(0)	18(0)	11(3)	7(0)	21(1)
	r	+0,325**	-0,464	-0,196	+0,438	-0,214	+0,894**	+0,314
	b	+0,528	-0,374	-0,236	+0,668	-0,237	+1,833	+0,555
ALBUMIN (relativ)	n	61(0)	6(1)	9(0)	18(0)	11(3)	7(0)	21(1)
	r	+0,324**	+0,111	-0,473	+0,611**	+0,193	+0,647	+0,431*
	b	+0,006	+0,001	-0,003	+0,001	+0,003	+0,012	+0,008
α_2 -GLOBUL. (relativ)	n	61(0)	6(1)	9(0)	18(0)	11(3)	7(0)	21(1)
	r	+0,294*	+0,859*	+0,385	+0,198	+0,380	-0,574	+0,395
	b	+0,001	+0,005	+0,001	+0,001	+0,002	-0,002	+0,002
γ -GLOBUL. (relativ)	n	61(0)	6(1)	9(0)	18(0)	11(3)	7(0)	21(1)
	r	-0,475**	-0,630	-0,144	-0,676**	-0,554	-0,232	-0,596**
	b	-0,009	-0,009	-0,001	-0,012	-0,008	-0,004	-0,012

Signifikanzniveau: * : p ist kleiner als 0,05
**: p ist kleiner als 0,01

n: Stichprobenumfang
in Klammern: Pat. mit Heparin
r: Korrelationskoeffizient
b: Regressionskoeffizient

im Gegensatz zu allen anderen Gruppen die GPT mit dem AT III positiv korreliert (wie auch bei der GOT).

3.4.3.13 Gesamteiweiß und AT III (Tab. 11)

Für alkoholische Zirrhosen und Verschlußikterus findet sich eine signifikante Beziehung. Bei den alkoholischen Zirrhosen ist die Korrelation negativ, bei Verschlußikterus positiv. Die Regressionskoeffizienten liegen unterhalb des $B_{st.}$-Intervalls.

3.4.3.14 Albumin in g/l und AT III (Tab. 11)

Auch hier lassen sich negative und positive Korrelationen ermitteln. Eine signifikante Beziehung ergibt sich nur beim Verschlußikterus; der Regressionskoeffizient ist innerhalb des Intervalls für $B_{st.}$ zu finden.

3.4.3.15 Albumin in % und AT III (Tab. 11)

Signifikante positive Korrelationen zeigen sich bei alkoholischer Schädigung und Zirrhosen; außer bei akuter Hepatitis finden sich nur positive Regressionskoeffizienten unterhalb des $B_{st.}$-Intervalls.

3.4.3.16 alpha-2-Globuline und AT III (Tab. 11)

Hier zeigt sich eine Signifikanz nur bei alkoholischen Zirrhosen; außer bei Verschlußikterus liegen positive Korrelationen vor.

3.4.3.17 gamma-Globuline und AT III (Tab. 11)

Eine Signifikanz ergibt sich für alkoholische Schädigung und Zirrhose. Stets sind AT III und gamma-Globuline negativ korreliert.

3.4.3.18 Faktor IX und AT III

Vgl. 3.4.2.3; für eine Berechnung in Diagnosegruppen ergaben sich zu wenig Fälle.

3.4.3.19 gamma-GT und AT III

Vgl. 3.4.2.9; diese Korrelation wurde nur im Gesamtkollektiv errechnet.

3.4.3.20 CHE und AT III

Vgl. 3.4.2.10; für eine Untersuchung ergab sich nur im Gesamtkollektiv eine genügende Anzahl von Fällen.

3.4.4 Korrelation zwischen photometrisch und immunologisch-bestimmtem AT III

Diese Verfahren wurden nicht nur an dem unter 3.1 beschriebenen Patientenkollektiv durchgeführt, sondern zusätzlich an wahllos aus dem Labormaterial herausgegriffenen Proben. Es interessierte die Beziehung zwischen den beiden AT III-Werten, die durch photometrische Bestimmung (2.4.1) und radiale Immundiffusion (2.4.2) ermittelt wurden. Die Therapie wurde nicht berücksichtigt, da sie sich auf beide Bestimmungsverfahren in gleichem Maße auswirkt.

3.4.4.1 Untersuchung zum immunologisch bestimmten AT III

Um den Effekt der unter 2.4.2 beschriebenen Lagerung der Proben (6,118) über 2 Monate zu erfassen, wurden bei 30 Proben Doppelbestimmungen mit radialer Immundiffusion durchgeführt. Der AT III-Wert wurde am frischen Plasma und nach zweimonatiger Lagerung bestimmt. Tabelle 12 zeigt, daß Einfrieren, Lagerung und Auftauen keinen Einfluß auß die Bestimmungsmethode haben.

3.4.4.2 Korrelation zwischen immunologischer Methode und photometrischer Endpunktmethode

Die photometrische AT III-Bestimmung wurde nach 2.4.1.1 durchgeführt. Ist in den Diagrammen eine Zahl größer als 1 angegeben, so entfällt auf diesen Punkt die entsprechende Anzahl von Einzelwerten.

3.4.4.2.1 Untersuchung am Patientenkollektiv

Abb. 14 stellt die Korrelation dar mit $r = +0{,}665$ ($p < 0{,}001$). Soweit vorhanden wurden auch mehrere Befunde eines Patienten berücksichtigt; wegen des geringen Stichprobenumfanges wurde eine weitere Unterteilung in Diagnosegruppen nicht vorgenommen.

EFFEKT DER LAGERUNG AUF DEN IMMUNOLOGISCH BESTIMMTEN ANTITHROMBIN III WERT (in mg/dl)

Probe	ungefroren	nach Auftauen	Differenz
1	29	27	+2
2	14	15	-1
3	16	20	-4
4	20	20	0
5	20	24	-4
6	16	18	-2
7	16	18	-2
8	20	17	+3
9	31	29	+2
10	15	13	+2
11	19	21	-2
12	18	21	-3
13	28	25	+3
14	31	31	0
15	26	24	+2
16	18	19	-1
17	14	16	-2
18	14	14	0
19	21	25	-4
20	13	17	-4
21	21	21	0
22	18	21	-3
23	13	13	0
24	20	19	+1
25	15	13	+2
26	13	13	0
27	19	22	-3
28	35	35	0
29	24	23	+1
30	24	22	+2

Für die Differenz gilt: $\mu = -0,5$ $s = 2,24$

und damit $t_{exp.} = 1,22.$ $\left(t_{exp.} = \frac{|\mu|}{s}\sqrt{n}\right)$

Für den zweiseitigen t-Test für verbundene Stichproben ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,2$) zwischen den gefrorenen und ungefrorenen Proben.

Somit hat das Einfrieren , die Lagerung und das Auftauen keinen Effekt auf das immunologisch gemessene Antithrombin III (die Plasmen wurden über 2 Monate gelagert).

3.4.4.2.2 Untersuchung an Laborproben

Hier konnte eine größere Stichprobenzahl erreicht werden. Für n= 247 findet sich ein r =+0,758 ($p<0,001$) (Abb.12).

3.4.4.3 Korrelation zwischen immunologischer und photometrisch-kinetischer Methode

Die photometrische AT III-Bestimmung wurde nach 2.4.1.2 durchgeführt. Für n= 154 ergibt sich r =+ 0,651 ($p<0,001$) (Abb. 13). Auch diese Untersuchung wurde an nicht näher erfaßten Laborproben durchgeführt.

3.4.4.4 Um trotz der beiden unterschiedlichen photometrischen Bestimmungs - Methoden ein einheitliches Bild zu erhalten, wurde aus den Ergebnissen der Abb. 12 und 13 ein Umrechnungsverfahren abgeleitet, indem die beiden Regressionsgleichungen gleichgesetzt wurden. Damit ergibt sich:

AT III kin = 0,298 * AT III Endp. + 4,050 (vgl. Abb.17)

Mit dieser Gleichung wurden die Werte der Abb. 12 in solche der Abb. 13 umgerechnet. Die gemeinsame Darstellung ergibt Abb. 15; bei n = 401 errechnet sich r =+0,702 ($p<0,001$).

3.4.4.5 Angabe eines Toleranzbereiches für die Korrelation photometrische - immunologische Bestimmung

Aufgrund der Untersuchung nach 3.4.4.4 korreliert ein gegebener immunologischer AT III-Wert mit einem photometrisch gemessenen Wert. Interessant sind die Abweichungen der photometrischen Bestimmung nach unten (vgl. 4). Deshalb wurde für die Regressionsgerade nach Abb. 15 eine Toleranzellipse mit α=0,05 errechnet. Diese Abbildung gibt die Einheiten für beide photometrische Verfahren wieder.

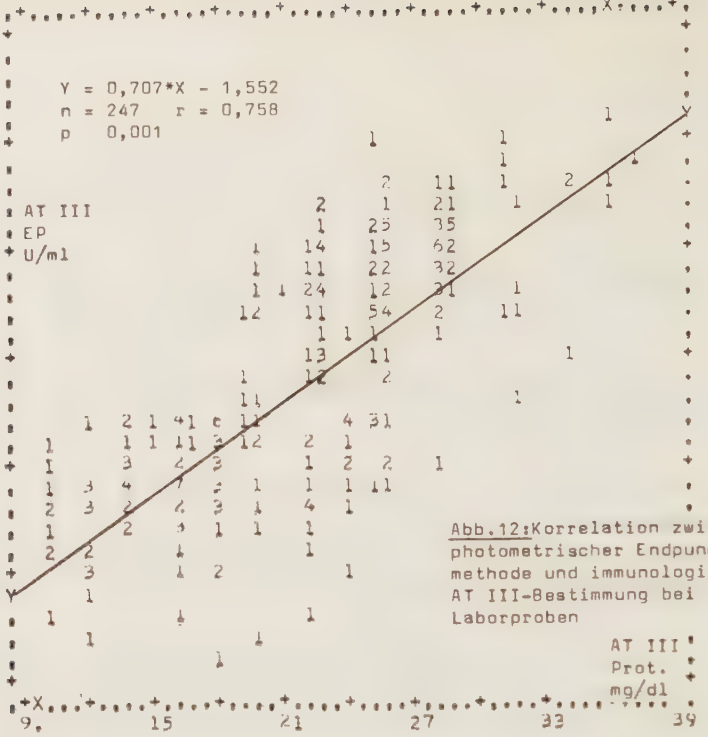


Abb.12: Korrelation zwischen photometrischer Endpunktmethode und immunologischer AT III-Bestimmung bei Laborproben

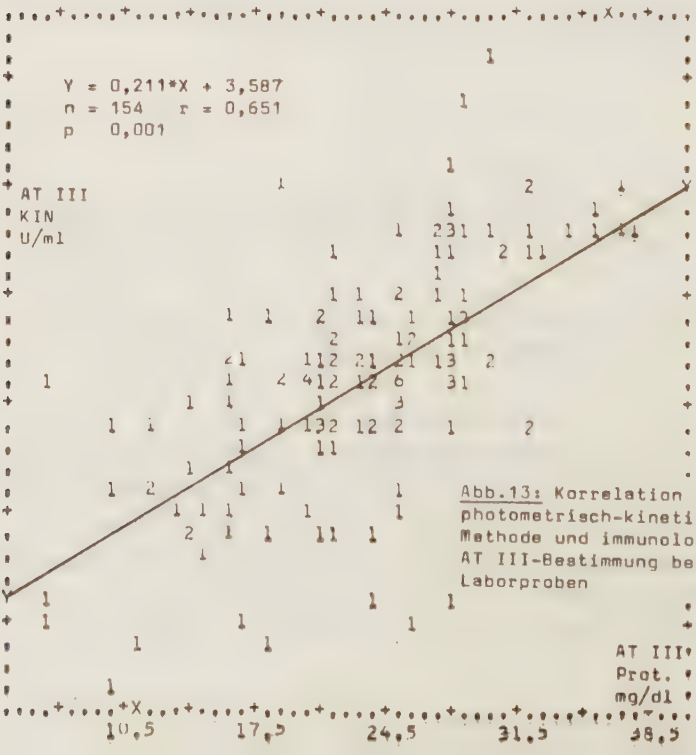


Abb.13: Korrelation zwischen photometrisch-kinetischer Methode und immunologischer AT III-Bestimmung bei Laborproben

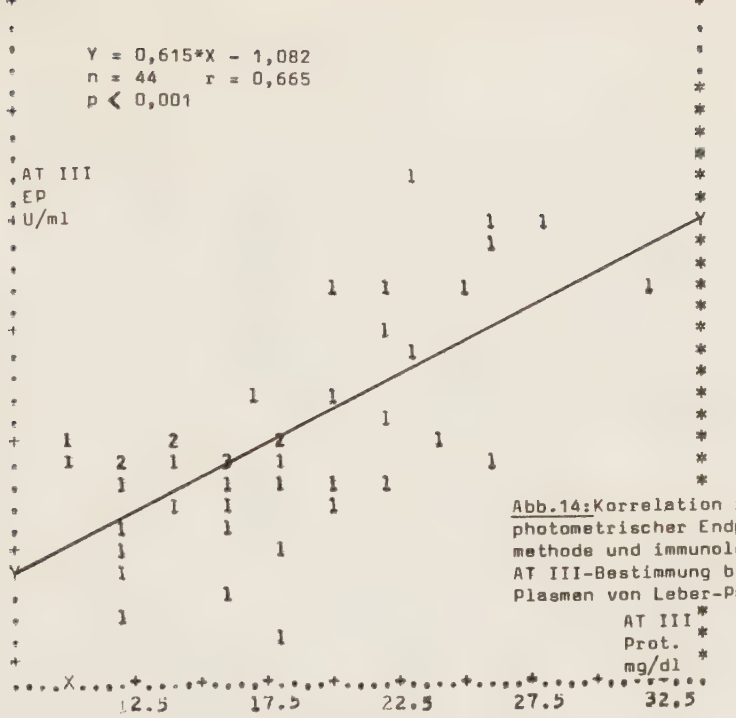


Abb.14: Korrelation zwischen photometrischer Endpunktmethode und immunologischer AT III-Bestimmung bei Plasmen von Leber-Patienten

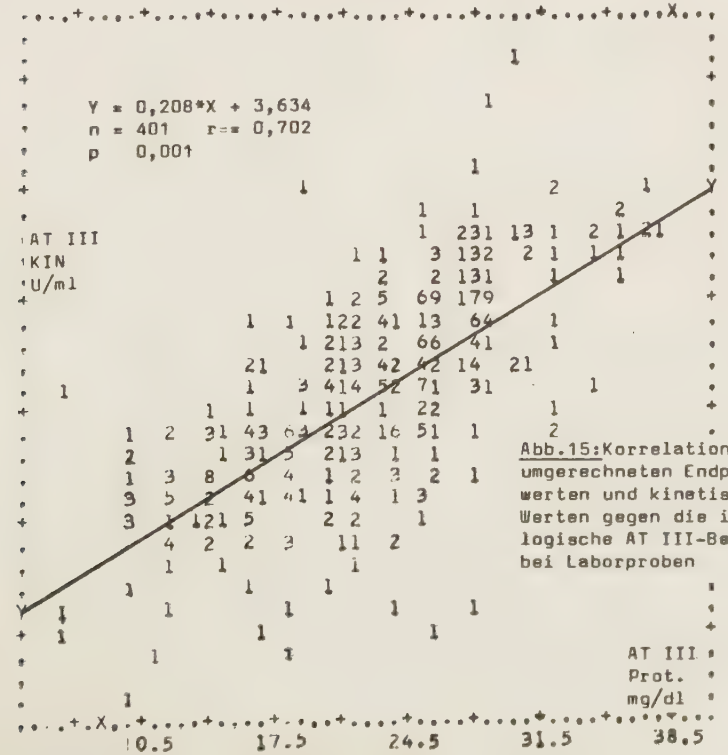


Abb.15: Korrelation zwischen umgerechneten Endpunktwerten und kinetischen Werten gegen die immunologische AT III-Bestimmung bei Laborproben

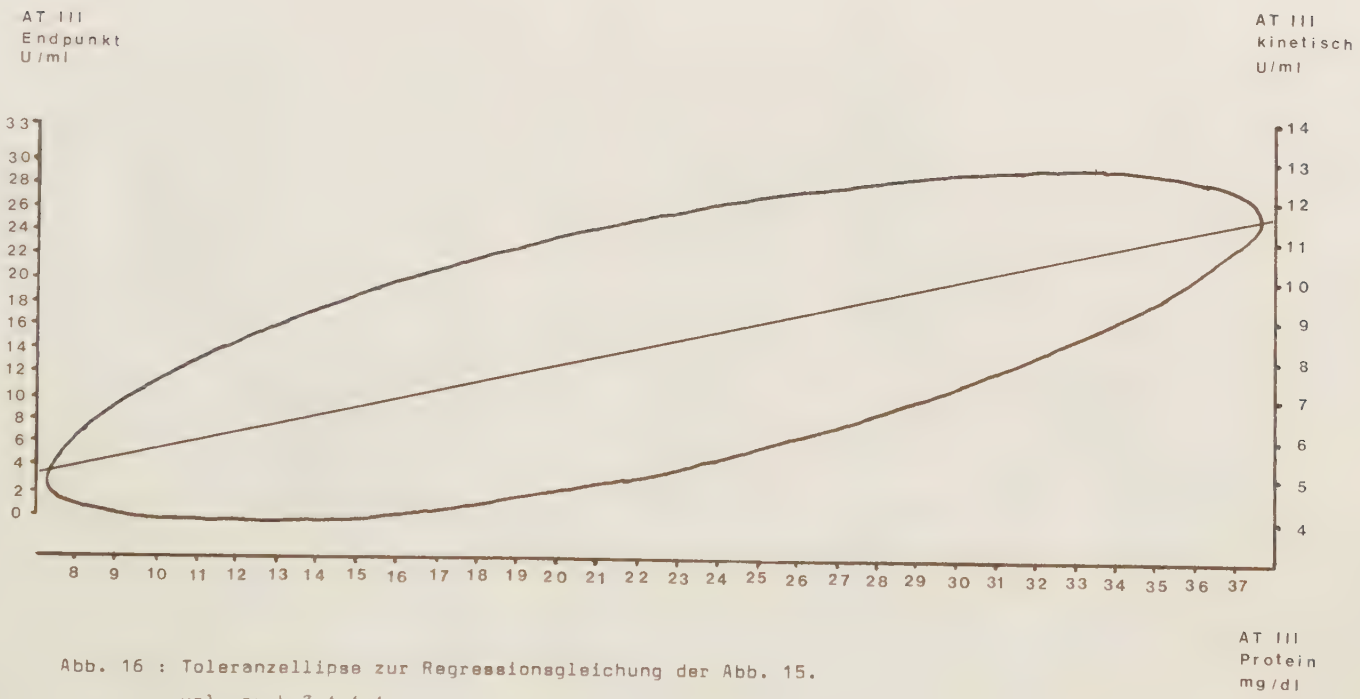


Abb. 16 : Toleranzellipse zur Regressionsgleichung der Abb. 15.
vgl. auch 3.4.4.4
α = 0,05

Falls der photometrisch bestimmte Wert dem immunologischen entspricht, so liegt der Punkt innerhalb der Ellipse der Abb. 16. Da die photometrische Methode nur freie AT III-Moleküle erfaßt, die immunologische Methode aber zusätzlich die an Serinproteasen gekoppelten AT III-Moleküle, deutet eine Lage des Punktes im Koordinatensystem unterhalb und außerhalb der Ellipse auf meßbare Komplexe an Gerinnungsfaktoren und AT III hin. Dies spricht für eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung (85,127).

3.5 Anzahl pathologischer Laborparameter

Schon unter 3.4 wurde versucht, aus dem Regressionskoeffizienten eine Schlußfolgerung zu ziehen, ob der entsprechende Laborparameter oder das AT III durch die Noxeneinwirkung in der Synthese mehr beeinträchtigt wird. Mit dem hier besprochenen Verfahren wird versucht, unter Zugrundelegung üblicher Normbereiche die Anzahl pathologischer Werte anzugeben. Für AT III sind die Bereiche für die photometrische Endpunktmethode angewendet. Die Gruppeneinteilung wurde nach Tab. 2 vorgenommen; da bei einem Patienten auch mehrere Befunde berücksichtigt wurden, gelten die Angaben für den Krankheitsverlauf. Die Normbereiche sind unter Tab. 14 angegeben.

3.5.1 Gerinnungsparameter (Tab. 13)

In der Kollektivgruppe treten nur bei Faktor VII mehr pathologische Werte auf, als bei AT III. Bei den akuten Lebererkrankungen (akute Hepatitis, medikamentös-toxische Schädigung) sind pathologische Werte nur für Faktor VII häufiger, als für AT III. Bei chronischen Leberschäden (alkoholische Zirrhosen, alkoholischer Parenchymschaden, chronisch-persistierende Hepatitis und Zirrhosen) sind auch Prothrombin, seltener Faktor IX öfter pathologisch als AT III. Eine Ausnahme stellt der Verschlußikterus dar, bei dem alle Faktoren des Prothrombin-Kom-

ANZAHL PATHOLOGISCHER LABORPARAMETER
(in %)

Tab. 13

Parameter	Alle Gruppen	Alkohol. Zirrhosen	Akute Hepatitis	Alkohol. Parenchym-schaden	Medikament. toxischer Schaden	Chronisch persist. Hepatitis	Cholangitis Verschluß-ikterus	Zirrhose
PTT	34,4	46,2	50,0	13,7	30,5	20,0	18,2	28,3
PTZ	33,1	44,4	26,5	22,5	47,8	30,0	40,0	46,5
QUICK	55,0	30,8	85,3	31,0	20,0	20,0	63,6	56,5
FIBRINOGEN	7,1	0,0	0,0	0,0	8,7	10,0	6,3	3,8
II	75,8	87,5	75,0	82,4	50,0	100,0	70,0	82,8
VII	89,9	100,0	100,0	76,5	90,0	100,0	60,0	93,1
IX	46,7	100,0	25,0	50,0	50,0	-	-	100,0
X	65,7	87,5	75,0	52,9	50,0	0,0	80,0	55,2
XIII	22,3	12,5	41,9	13,3	10,0	0,0	12,5	11,5
V	34,3	40,0	21,9	33,3	41,7	0,0	10,0	46,9
AT III	82,1	93,3	100,0	73,3	63,3	80,0	66,7	89,8

ANZAHL PATHOLOGISCHER LABORPARAMETER
(in %)

Tab. 14

Parameter	Alle Gruppen	Alkohol. Zirrhosen	Akute Hepatitis	Alkohol. Parenchym-schaden	Medikament. toxischer Schaden	Chronisch persist. Hepatitis	Cholangitis Verschluß-ikterus	Zirrhose
BILIRUBIN	81,4	91,5	100,0	72,7	64,5	83,3	66,7	87,4
GOT	76,6	78,0	92,9	80,4	67,5	69,2	57,9	78,3
GPT	68,2	41,5	92,9	60,8	80,0	92,3	57,9	49,4
GESAMT-EIWEIß	14,7	16,7	11,1	13,6	9,1	0,0	25,0	4,0
ALBUMIN(absolut)	48,5	83,3	33,3	50,0	9,1	25,0	42,9	66,7
AT III	82,1	93,3	100,0	73,3	63,3	80,0	66,7	89,8

Zugrunde liegende Normbereiche für die Parameter in Tab. 13,14:

PTT	: kleiner als 45 s	BILIRUBIN	: kleiner als 17 µmol/l
PTZ	: kleiner als 24 s	GOT	: kleiner als 18 U/l
QUICK	: größer als 70 %	GPT	: kleiner als 22 U/l
FIBRINOGEN	: größer als 200 mg/dl	GES-EIWEIß	: größer als 60 g/l
II,V,VII,IX,X,XIII	: größer als 70 %	ALBUMIN	: größer als 35 g/l
AT III	: größer als 17 U/ml		

plexes öfter pathologisch sind.

3.5.2 Leberenzyme, Bilirubin und Elektrophorese (Tab. 14)

In der Kollektivgruppe ergibt AT III die häufigsten pathologischen Werte. In allen Gruppen stimmt der Prozentsatz des Bilirubins mit dem des AT III nahezu überein. Die Transaminasen sind seltener pathologisch; nur bei medikamentös-toxischer Schädigung sind GOT und GPT häufiger pathologisch als AT III. Albumin und Gesamt-Eiweiß reichen in keiner Gruppe an das AT III heran.

3.6 Umrechnung der photometrischen Endpunktmethode in die kinetische Methode

Da sich für beide photometrische Verfahren völlig unterschiedliche Normbereiche ergeben, wurde versucht, die beiden Meßverfahren ineinander umrechenbar zu machen.

3.6.1 Bei bekannten Verteilungen beider Methoden

Nach 2.4.1.1 ergab sich für das Endpunktverfahren:
$\mu = 21$ und $s = 2,0$ und nach 2.4.1.2 für das kinetische Verfahren: $\mu = 12,5$ und $s = 0,75$. Diese beiden Verteilungen lassen sich linear transformieren. Die Gleichung ist graphisch als (1) in Abb. 17 dargestellt.

3.6.2 Vergleichsmessungen

An 24 Proben wurden Doppelbestimmungen (Endpunktverfahren und kinetisches Verfahren) durchgeführt. Für die Korrelation ergibt sich ein $r = +0,452$ und $p = 0,026$. Die Gleichung ist als (2) in Abb. 17 dargestellt. Zugleich sind die einzelnen Meßwerte eingetragen.

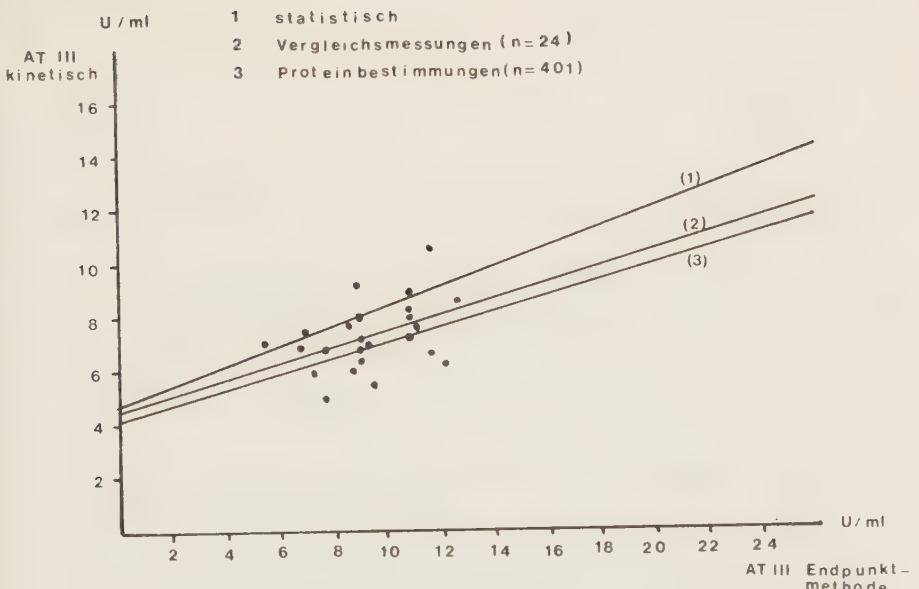


Abb. 17

1. Lineare Transformation mit bekannten Mittelwerten und Standardabweichungen

AT III-Endpunktmethode: M = 21,0 U/ml s =2,00 U/ml

AT III kinetisch : M'= 12,5 U/ml s'=0,75 U/ml

Transformation: $X' = \frac{s'}{s} * X + (M' - \frac{s'}{s} * M)$

und damit:

AT III kin. = 0,375*AT III EP + 4,625

2. Umrechnung aufgrund von Vergleichsmessungen

n=24 Vergleichsmessungen

AT III kin. = 0,305*AT III EP + 4,472

mit r=+0,452 und p=0,026

3. Umrechnungen aufgrund der Korrelationen AT III-photometrisch : AT III-Immundiffusion

AT III EP = 0,707*AT III PROT - 1,552 (vgl. Abb.12)

AT IIIKIN = 0,211*AT III PROT + 3,587 (vgl. Abb. 13)

und damit:

AT III kin. = 0,298*AT III EP + 4,050

3.6.3 Aufgrund der Korrelation AT III-photometrisch : Immundiffusion

Dieses Verfahren wurde kurz unter 3.4.4.4 dargestellt. Die beiden Regressionsgleichungen wurden gleichgesetzt. Damit ergibt sich die als (3) in Abb. 17 dargestellte Gleichung.

3.6.4 Vergleich der Umrechnungsverfahren

Der Vergleich der drei ermittelten Geraden ergibt, daß sich jede von der anderen signifikant unterscheidet bei $p<0,001$. Als Basis für die Umrechnung in den folgenden Untersuchungen wird Gleichung (3) herangezogen, da der Stichprobenumfang genügend groß ist und dieses Ergebnis aus den eigenen Datenerhebungen resultierte.

3.7 AT III in Diagnosegruppen

Diese Berechnungen wurden an einer Gruppierung des Patientenkollektivs nach Tab. 3c durchgeführt. Der Stichprobenumfang der einzelnen Diagnosegruppen ist derselben Tabelle zu entnehmen. Es ist zu beachten, daß unter Nr. 6,10,11 nur weniger als 5 Befunde vorliegen. Die einzelnen Diagnosegruppen sind disjunkt.
In Tab. 15 wie auch in Abb. 18 sind die Werte für kinetische und Endpunkt-Methode angegeben.
Um festzulegen, inwieweit die einzelnen Wertbereiche abgrenzbar sind, wurden t-Tests durchgeführt. In Tab.16 sind für sämtliche t-Tests die p-Werte angegeben.
Die niedrigsten AT III-Werte finden sich für akute Hepatitis, chronisch-progressive Hepatitis und die Kombinationsdiagnose medikamentös-toxischer Schaden und akute Hepatitis (Nr. 10). Diese Werte lassen sich gut von denen der medikamentös-toxischen Schädigung, aber nicht von denen der akuten Hepatitis abgrenzen. Auch akute Hepatitis und chronisch -progressive Hepatitis lassen sich nicht trennen. Damit entspricht die

Kombinationsdiagnose Nr. 10 eher der akuten Hepatitis. Im mittleren Wertebereich liegen die Diagnosen alkoholische Zirrhose, sekundärer Lebertumor und Zirrhose. Alkoholische Zirrhose und Zirrhose lassen sich nicht gegeneinander abgrenzen. Im nächsthöheren Bereich folgen alkoholischer Parenchymschaden, chronisch-persistierende Hepatitis, Verschlußikterus und die Kombinationsdiagnose medikamentös-toxischer und alkoholischer Schaden (Nr. 11). Diese Kombinationsdiagnose läßt sich weder gegen den toxischen, noch gegen den alkoholischen Leberschaden abgrenzen.
Alkoholischer Parenchymschaden und alkoholische Zirrhose sind voneinander zu trennen, während die medikamentös-toxische Schädigung sich vom alkoholischen Parenchymschaden nicht abgrenzt.
Zusammenfassend ergibt sich also:
ein unterer Bereich für akute und chronisch-progressive Hepatitis; ein mittlerer Bereich für Zirrhosen und sekundäre Lebertumoren; ein oberer Bereich für alkoholische und medikamentös-toxische Schädigung, chronisch-persistierende Hepatitis und Verschlußikterus.

3.8 Diskriminanzanalysen und AT III-Wertigkeit bezüglich Diskriminanzvermögen

Diese Untersuchung wurde am gleichen Kollektiv durchgeführt wie unter 3.7, allerdings wurden nur 8 Diagnosegruppen beachtet; für die chronisch-progressive Hepatitis ergaben sich zu wenig Befunde und da Nr. 10 und 11 als Kombinationsdiagnosen (vgl. Tab. 3c) nicht von den einzelnen Diagnosen zu unterscheiden sind (vgl. 3.7), wurden sie ebenfalls nicht berücksichtigt; es ergeben sich die Gruppen nach Tab. 3 b).
In den Tab. 17 und 18 sind für jede Diskriminanzanalyse die Gruppen aufgeführt, die berücksichtigt wurden und die Anzahl der Patienten pro Gruppe. Diejenigen Gruppen die nicht bewertet werden konnten (wegen Einschränkung der Auswertung durch die Therapie) hatten weniger als 5 Patienten.

ANTITHROMBIN III IN DIAGNOSEGRUPPEN
(vgl. Abb. 18)

Tab. 15

in U/ml

	Diagnose	Endpunkt-Methode					kinetische Methode				
		μ	s	min.	max.	$\mu \pm s/\sqrt{n}$	μ	s	min.	max.	$\mu \pm s/\sqrt{n}$
1	Alkoholischer Parenchymschaden	14,5	4,2	8,0	18,6	13,1-15,9	8,4	1,2	6,4	9,6	8,0- 8,8
2	Alkoholische Zirrhose	10,3	5,1	2,6	20,0	9,1-11,5	7,1	1,5	4,8	10,0	6,7- 7,5
3	Medikamentös-toxischer Schaden	15,6	4,4	7,2	19,8	13,8-17,4	8,7	1,3	6,2	10,0	8,2- 9,3
4	Akute Hepatitis	7,3	4,4	0,0	14,7	5,9- 8,7	6,2	1,3	4,1	8,4	5,8- 6,6
5	Chronisch-persistierende Hepatitis	14,5	4,8	7,7	20,6	12,4-16,6	8,4	1,4	6,3	10,2	7,8- 9,0
6	Chronisch-progressive Hepatitis	5,7	4,7	2,3	9,0	2,4- 9,0	5,7	1,4	4,7	6,7	4,7- 6,7
7	Cholangitis, Verschlußikterus	16,2	4,3	9,6	22,4	14,7-17,7	8,9	1,3	6,9	10,7	8,4- 9,4
8	Sekundärer Lebertumor	12,9	6,7	4,4	19,8	9,9-15,9	7,9	2,0	5,4	10,0	7,0- 8,8
9	Zirrhose	11,7	3,3	5,4	16,0	10,5-12,9	7,5	1,0	5,7	8,8	7,1- 7,9
10	Medikament.toxische Schäden und akute Hepatitis	4,2	1,5	3,1	5,2	3,1- 5,3	5,3	0,4	5,0	5,6	5,0- 5,6
11	Medikament.toxische und alkoholische Schädigung	17,1	4,6	11,9	20,4	14,4-19,8	9,2	1,4	7,6	10,1	8,4-10,0

Bezüglich Stichprobenumfang der einzelnen Gruppen vgl. Tab. 3

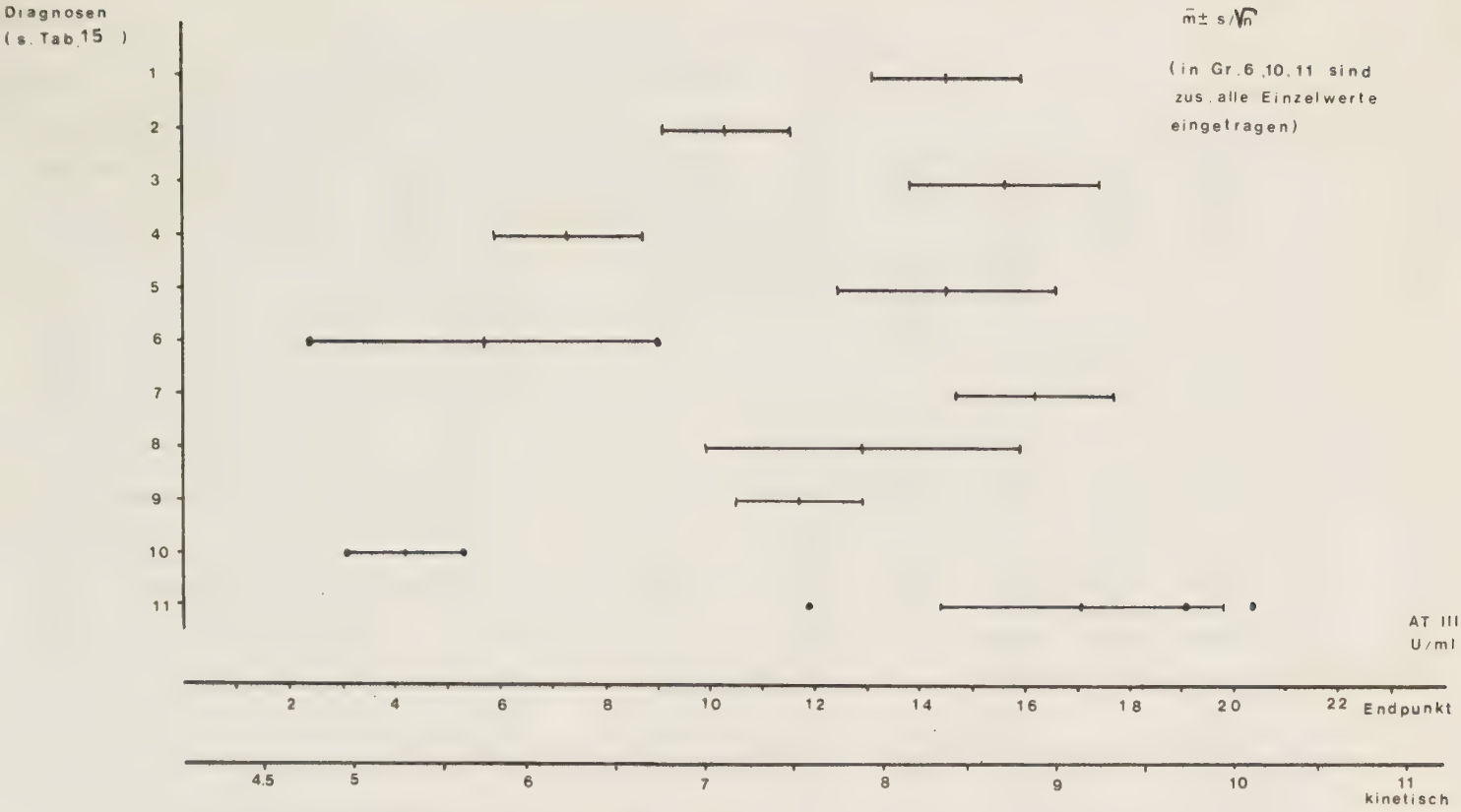


Abb. 18 : Antithrombin III in Diagnosegruppen

PAARWEISE T-TESTS FÜR DIE DIAGNOSEGRUPPEN NACH TAB. 15 Tab. 16
(angegeben sind die entspr. P-Werte)

Diagnosen	Diagnosen 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1 Alkoholische Parenchym-schädigung		0,029	0,661	0,001	0,994	0,018	0,469	0,545	0,245	0,006	0,399
2 Alkoholische Zirrhosen	0,029		0,018	0,108	0,075	0,189	0,004	0,263	0,477	0,083	0,021
3 Medikamentös-toxische Schädigung	0,661	0,018		0,009	0,707	0,011	0,823	0,349	0,143	0,004	0,640
4 Akute Hepatitis	0,001	0,108	0,001		0,006	0,655	0,001	0,030	0,056	0,390	0,002
5 Chronisch-persistierende Hepatitis	0,994	0,075	0,707	0,006		0,026	0,542	0,589	0,312	0,010	0,445
6 Chronisch-progressive Hepatitis	0,018	0,189	0,011	0,655	0,026		0,006	0,067	0,108	0,749	0,009
7 Cholangitis, Verschluß-ikterus	0,469	0,004	0,823	0,001	0,542	0,006		0,229	0,072	0,002	0,756
8 Tumoren der Leber	0,545	0,263	0,349	0,030	0,589	0,067	0,229		0,668	0,028	0,220
9 Zirrhosen	0,245	0,477	0,143	0,056	0,312	0,108	0,072	0,668		0,046	0,098
10 Medikament.toxische Schäden und akute Hepatitis	0,006	0,083	0,004	0,390	0,010	0,749	0,002	0,028	0,046		0,003
11 Medikament.toxische und alkoholische Schädigung	0,399	0,021	0,640	0,002	0,445	0,009	0,756	0,220	0,098	0,003	

Bemerkung: Bezüglich Stichprobenumfang der einzelnen Gruppen vgl. Tab. 3

Es wurde jeweils eine Gruppe von Laborparametern getestet, wobei immer auch AT III mitberechnet wurde, da die ermittelten Werte von den Freiheitsgraden abhängig sind. Angegeben ist der F-Wert und der von den Freiheitsgraden abhängige p-Wert. Falls kein P angegeben ist, so ist es größer als 0,05. Die Diskriminanzanalyse wird in einem Rechenverfahren schrittweise durchgeführt. Vor dem ersten Schritt werden die in den Tabellen dargestellten F-Werte berechnet. Vor jedem Schritt wird diejenige Variable mit dem höchsten F-Wert in die Analyse einbezogen; Die Berechnung ist beendet, sobald alle Variablen einbezogen sind oder bis nur noch solche Variablen übrig bleiben, bei denen F$<$1,0. Auch die Anzahl der Schritte ist in jeder der 9 Diskriminanzanalysen dargestellt.
Am Ende der Analyse wird angegeben, wieviele Fälle aufgrund der berechneten Variablen richtig klassifiziert werden konnten. Von dieser Prozentzahl sollte die Anzahl zufällig korrekter Klassifikationen subtrahiert werden, die sich ergibt nach

$K = \frac{100}{n}$ (%) , wobei n der Anzahl der Gruppen entspricht.
Der Restanteil korrekter Klassifikationen ist in Klammern angegeben.
Für AT III ergibt sich eine Zahl von 22% korrekter Klassifikationen.
Es zeigt sich, daß von den Gerinnungsparametern nur der Quick-Wert (und zwar wesentlich)besser in der Lage ist, zu unterscheiden. Faktor V reicht fast an das AT III heran; es folgt Faktor VII.
Bei der Elektrophorese ist das relative Albumin (in %) besser als AT III. Die gamma-Globuline sind etwas weniger aussagekräftig als AT III.
Die Transaminasen können wesentlich besser als AT III zur Unterscheidung der verschiedenen Diagnosen beitragen.
Das Bilirubin differenziert etwas besser als AT III.

DISKRIMINANZANALYSEN FÜR DIE DIAGNOSEGRUPPEN NACH TAB 3 b) Tab. 17

Diagnosen und Stichprobenumfang in den Gruppen								Freiheitsgrade		Getestete Laborwerte	F-Wert	P-Wert	Schritte der Analyse	%korrekter Klassifikationen
1	2	3	4	5	6	7	8							
9	18	6	10	5	8	5	7	7	60	AT III	3,78	0,001	1	22,1 (9,6)
9	18	6	10	5	8	5	7	7	60	PTZ	1,27			
										FIBRINOGEN	0,99			
										AT III	3,78	0,001	2	22,1 (9,6)
9	16	5	10	5	8	-	7	6	53	PTT	3,44	0,005		
										QUICK	11,64	0,001		
										AT III	5,34	0,001	3	28,3 (14,0)
-	14	-	10	-	6	-	6	3	32	V	6,01	0,005		
										AT III	6,55	0,005	2	47,2 (22,2)
-	12	-	10	-	6	-	6	3	30	II	2,54	0,01		
										VII	5,38	0,005		
										X	2,43	0,01		
										AT III	6,32	0,005	4	52,9 (27,9)
-	11	5	10	-	6	5	6	5	37	XIII	1,17			
										AT III	3,36	0,025	1	27,9 (11,2)

In Klammern sind diejenigen Werte korrekter Klassifikation angegeben, die man erhält, wenn die Anzahl zufallsbedingter korrekter Klassifikationen subtrahiert wird.

DISKRIMINANZANALYSEN FÜR DIE DIAGNOSEGRUPPEN NACH TAB 3 b) Tab. 18

Diagnosen und Stichprobenumfang in den Gruppen								Freiheitsgrade		Getestete Laborwerte	F-Wert	P-Wert	Schritte der Analyse	%korrekter Klassifikationen
1	2	3	4	5	6	7	8							
7	15	5	8	-	7	-	-	4	37	GESAMTEIWEIß	0,11			
										ALBUMIN relativ	8,90	0,001		
										α_1-GLOBULIN rel.	2,42			
										α_2-GLOBULIN rel.	0,69			
										β-GLOBULIN rel.	3,24	0,025		
										γ-GLOBULIN rel.	6,90	0,001		
										ALBUMIN absolut	3,22	0,025		
										AT III	7,09	0,001	7	59,5 (39,5)
9	17	6	10	5	8	5	6	7	58	GOT	11,84	0,001		
										GPT	13,61	0,001		
										AT III	3,76	0,005	2	34,8 (22,3)
8	17	5	10	-	8	5	6	6	52	BILIRUBIN	4,44	0,001		
										AT III	3,80	0,025	2	35,6 (21,3)

In Klammern sind diejenigen Werte korrekter Klassifikationen angegeben, die man erhält, wenn die Anzahl zufallsbedingter korrekter Klassifikationen subtrahiert wird.

3.9 Einfluß der Therapie auf den AT III-Plasmaspiegel

Um den Therapieeffekt zu erfassen, wurden mehrere Befunde eines Patienten bewertet entsprechend der Einteilung nach Tab. 2. Die Differenzen bei den einzelnen Therapieformen, die dadurch auftreten, daß eine Indikation für eine bestimmte Therapie vom gegebenen AT III-Wert abhängt, werden gemildert, da mehrere Befunde beachtet und damit auch Veränderungen durch die Therapie selbst berücksichtigt werden. Die hier beobachteten Effekte werden zusätzlich an einzelnen Krankheitsverläufen überprüft (vgl. 3.10). Die t-Tests für die verschiedenen Therapieformen wurden beim gesamten Kollektiv und bei den einzelnen Diagnosegruppen durchgeführt.

Die Verteilungen, die sich für das Gesamtkollektiv bei verschiedenen Therapieformen ergeben, sind in Abb. 19 dargestellt.

In Tab. 19 sind die Größen μ (Mittelwert) und δ (Standardabweichung) dargestellt; bei den t-Tests ist der p-Wert angegeben.

Bei Therapie mit Heparin ergeben sich höhere Werte als ohne Therapie mit Heparin. Unter Substitutionstherapie mit Plasma liegt der AT III-Wert niedriger als ohne Therapie. Diese Befunde bestätigen sich nicht in der Gruppe der medikamentös-toxischen Leberschäden.

Der Wertebereich für die Therapie 'Plasma + Heparin' läßt sich nur bei akuter Hepatitis gegen den Bereich ohne Behandlung abgrenzen.

Die Therapie 'Plasma + Heparin' läßt sich sowohl nach oben gegen die alleinige Heparin-Behandlung, als auch nach unten gegen die alleinige Plasmatherapie abgrenzen.

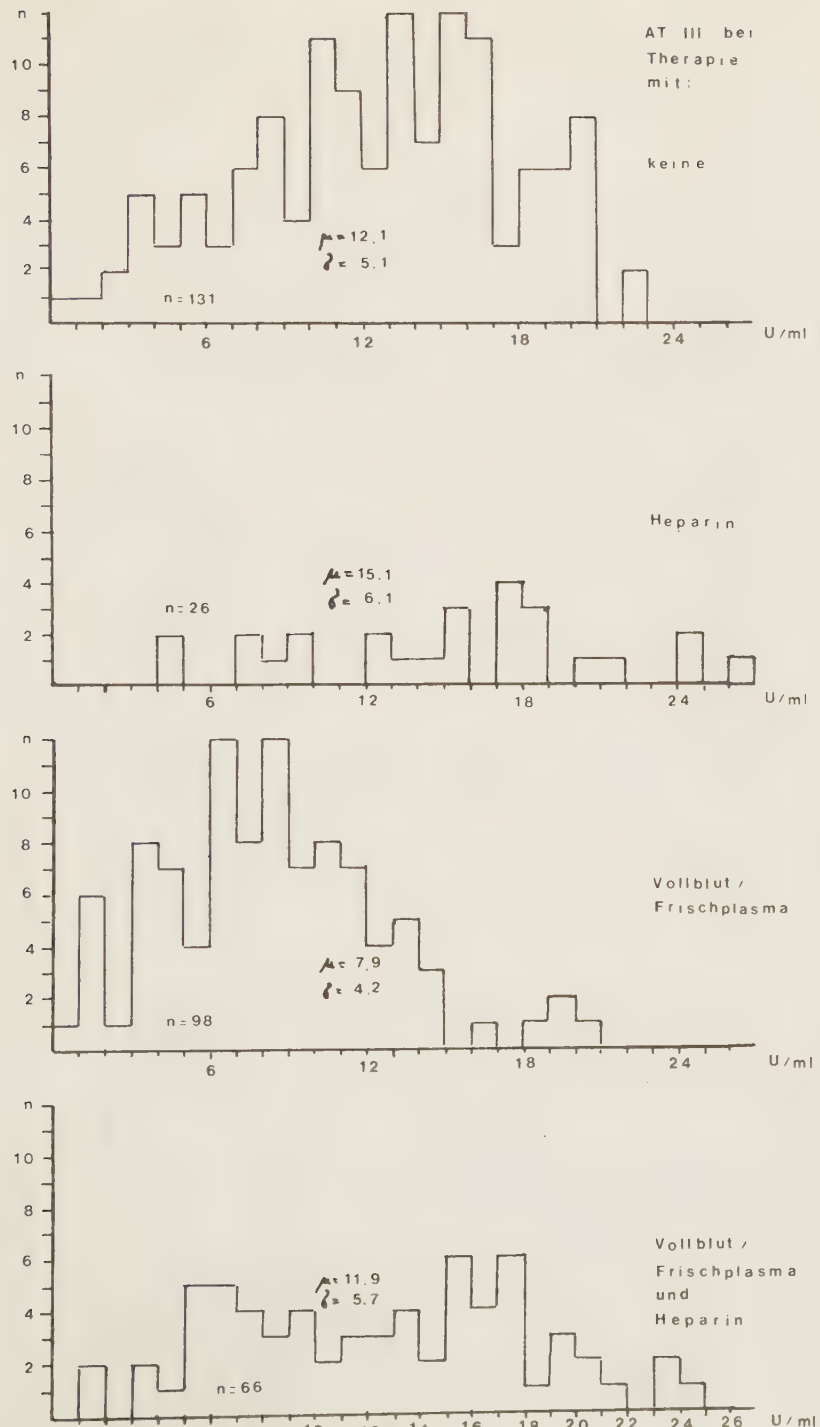


Abb. 19

AT III bei verschiedenen Therapieformen

EINFLUß DER THERAPIE AUF DEN ANTITHROMBIN III-PLASMASPIEGEL (in einzelnen Diagnosegruppen) Tab. 19

in U/ml

		Alle Gruppen	Alkohol. Zirrhosen	Akute Hepatitis	Alkohol. Parenchym-schaden	Medikament. toxischer Schaden	Chronisch persist. Hepatitis	Cholangitis Verschluß-ikterus	Zirrhose
KEINE THERAPIE	μ	12,1	11,1	10,5	13,1	14,6	13,4	16,3	11,5
	σ	5,1	4,3	4,4	5,2	6,1	5,6	4,0	4,7
	n	131	13	34	29	10	10	11	46
HEPARIN	μ	15,1			8,4	17,6			
	σ	6,1			2,4	2,9			
	n	25			6	12			
PLASMA	μ	7,9	8,6	5,5	8,0	10,3		9,8	8,9
	σ	4,2	2,8	2,8	4,9	5,3		5,7	3,4
	n	98	40	22	5	8		5	50
PLASMA UND HEPARIN	μ	11,9	8,9	6,6	15,0	17,9	13,5		11,6
	σ	5,7	2,9	3,5	5,4	3,7	1,2		4,5
	n	66	11	7	21	11	6		24
PAARWEISE T-TESTS FÜR DIE THERAPIEFORMEN (p-Werte)									
keine : Heparin		0,010			0,003	0,145			
keine : Plasma		0,001	0,022	0,001	0,081	0,127		0,063	0,002
keine : Plasma + Heparin		0,789	0,164	0,031	0,234	0,163	0,975		0,906
Heparin : Heparin + Plasma		0,020			0,001	0,854			
Plasma : Heparin + Plasma		0,001	0,762	0,459	0,030	0,005			0,012

3.10 Beschreibung von Einzelbefunden

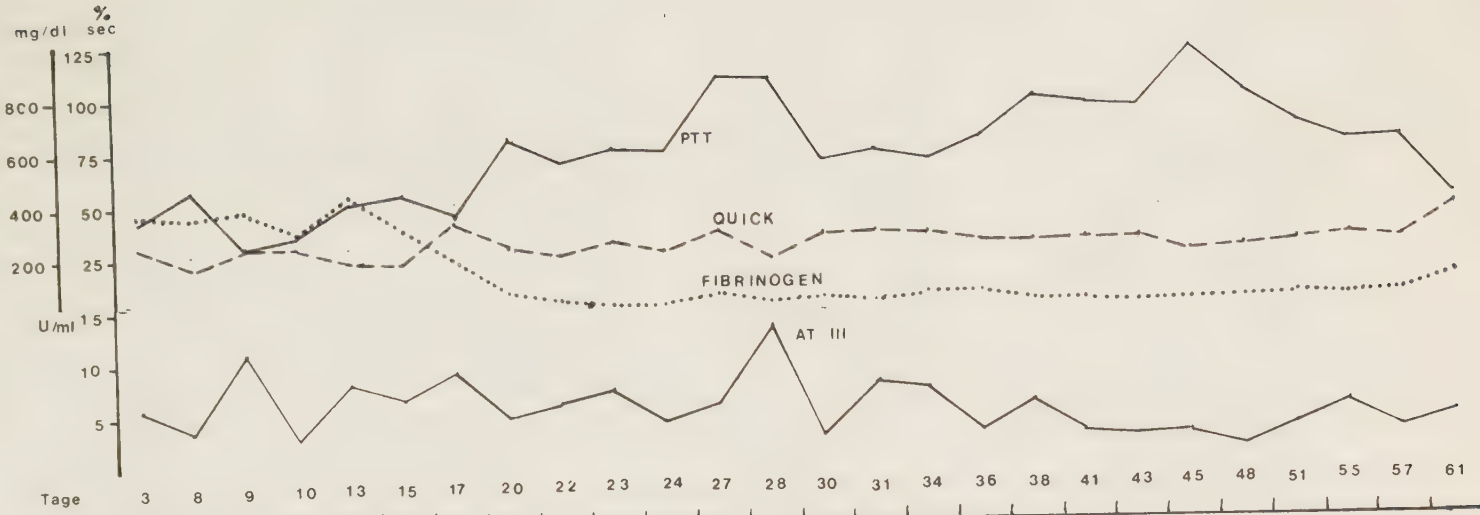
Bei einigen Patienten ergaben sich soviele Befunde, daß der zeitliche Verlauf beobachtet werden konnte. Für 15 Patienten ist dies in den Abb. 20 - 34 dargestellt.
Auf der Abszisse sind die Tage aufgetragen; zu beachten ist, daß die Abstände nicht gleich sind; für die Tage, an denen Befunde dargestellt sind, ist zugleich die Art der Therapie angegeben. Die detaillierte Therapie ist im unteren Teil angeführt.
Plasma und PPSB-Präparate sind in ml angegeben. Bei Kryopräzipitaten ist die Anzahl wiedergegeben; ein Kryopräzipitat entspricht 20 ml.
Heparin ist in USP-Einheiten angegeben; zwischen i.v. - und s.c. - Applikation wird nicht differenziert.
Falls an einigen Kurvenverläufen Ziffern angegeben sind, beziehen sie sich auf den entsprechenden Laborparameter; die Ordinateneinteilung gilt für die Kurve dann nicht.
Das AT III ist in Werten des photometrischen Endpunktverfahrens angegeben (2.4.1.1).

3.10.1 Einzelbefunde

3.10.1.1 A.B., weiblich, 71 Jahre (Abb. 20)

Die 71-jährige Patientin wurde im Koma hepaticum aufgenommen. Serologisch ließ sich eine akute Hepatitis B sichern; laborchemisch zeigten sich hohe Transaminasen. Das AT III hielt sich im Laufe der Erkrankung stets im Bereich zwischen 5 und 10 U/ml, obwohl andauernd substituiert wurde; die AT III-Werte stimmen mit dem nach 3.7 errechneten Bereich für akute Hepatitis überein. Auch ließ sich die Aktivität der Gerinnungsfaktoren durch die Substitution nicht nachhaltig beeinflussen; dies spricht, wie auch das niedrige Fibrinogen und die hohe PTT für eine latente Verbrauchskoagulopathie. Auffällig ist, daß bei fortgesetzter Substitution und kurz-

Abb 20 A B ♀ 71 J
Akute Hepatitis B



8	2*250 Plasma
9-14	3*250 Plasma
15	5*250 Plasma
16	5*250 Plasma+3*10 PPSB
17-22	3*250 Plasma+3*10 PPSB
23	2*250 Plasma+8*10 PPSB
24	2*250 Plasma+8*10 PPSB+2*Kryo
25	2*250 Plasma+8*10 PPSB+13*Kryo
26	2*250 Plasma+8*10 PPSB+2*250 Blut +24*Kryo+10000 Heparin
27	2*250 Plasma+8*10 PPSB+24*Kryo +10000 Heparin
28	2*250 Plasma+8*10 PPSB+15*Kryo
29	2*250 Plasma+5*10 PPSB+6*Kryo
30,31	2*250 Plasma+6*10 PPSB+6*Kryo +1*250 Blut
32-35	2*250 Plasma+6*10 PPSB+6*Kryo
36	2*250 Plasma+6*10 PPSB+6*Kryo +1*250 Blut
37-40	2*250 Plasma+6*10 PPSB+6*Kryo
41	2*250 Plasma+6*10 PPSB+6*Kryo +1*250 Blut
42-44	2*250 Plasma+6*10 PPSB+6*Kryo
45	2*250 Plasma+6*10 PPSB+2*Kryo
46,47	2*250 Plasma+6*10 PPSB
48-51	1*250 Plasma+3*10 PPSB
52-54	3*10 PPSB

fristiger Heparingabe ein Anstieg des AT III mit gleichzeitigem Anstieg von PTT und Abfallen von Quick, Faktor II und X eintrat. Nach Absetzen des Heparins fiel die PTT wieder ab und Faktor X stieg kurzfristig an. Auch das AT III sank wieder auf den Bereich ab, der vor Heparingabe bestanden hatte. Im gesamten Verlauf war kein Ansteigen des AT III auf wenigstens subnormale Werte zu beobachten.

3.10.1.2 I.F., weiblich, 57 Jahre (Abb. 21)

Diese Patienten wurde wegen einer Barbiturat-Oxazepam-Intoxikation aufgenommen; die Transaminasen zeigen, daß die Leberschädigung nur gering ausgeprägt war. AT III bewegte sich daher im subnormalen Bereich; der nach 3.7 ermittelte Wert für medikamentös-toxische Schädigung liegt etwas niedriger. Mit ansteigendem AT III kehrtennPTT und Quick in normale Bereiche zurück. Faktor II, V, VII und X waren noch pathologisch.

3.10.1.3 W.K.,,männlich, 29 Jahre (Abb. 22)

Die Diagnose einer alkoholischen Zirrhose war in diesem Falle histologisch gesichert. Der Patient wurde wegen Oesophagusvarizenblutungen und Aszites aufgenommen; er verstarb am 29. Tage. Der AT III-Wert bewegte sich in Bereichen, die nach 3.7 für die alkoholische Zirrhose ermittelt wurden. Es fällt auf, daß der niedrige AT III-Wert am 12. Tag zugleich für PTT, II und X niedrige Angaben erbrachte. Das AT III erholte sich im Verlauf der Erkrankung nicht; Substitution mit Plasma und PPSB-Präparaten blieb ohne Erfolg.

3.10.1.4 E.S., weiblich, 23 Jahre (Abb. 23)

Die Diagnose einer Hepatitis B wurde serologisch gesichert; Die Patientin, die schwanger war, wurde wegen Übelkeit, Diarrhoe und Schwächegefühl stationär aufgenommen. Die Schwanger-

schaft wurde durch Abruptio beendet. Histologisch ergab sich allerdings keine akute, sondern eine chronisch-persistierende Hepatitis mit beginnendem zirrhotischen Umbau. Für den 2.Tag konnte AT III ebenfalls immunologisch ermittelt werden; es ergaben sich 17 mg/dl bei 15 U/ml, was auf eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung unverdächtig ist (vgl. Abb.16).
Bei am 9.Tag abfallenden AT III ergab sich auch ein entsprechender PTT-Abfall. Im Laufe der Krankheit erholte sich das AT III nur leicht; Substitution mit Frischplasma, als auch Gabe von Heparin änderten an der Situation nichts.

3.10.1.5 H.V., weiblich, 54 Jahre (Abb. 24)

In diesem Falle zeigten sich septische Temperaturen, Schüttelfrost und ein Ileus; die Sektion ergab eine chronisch-rezidivierende Cholezystitis und Pericholezystitis mit Übergreifen auf das Leberparenchym. Die Beteiligung der Leber am letalen Verlauf ist wegen der niedrigen Transaminasen unwahrscheinlich. Das AT III erholte sich nach einem initialen Einbruch; gleichzeitig stellten sich für Quick, II, X ansteigende Werte ein. Inwieweit sich das Heparin in diesem Falle auswirkte, ist nicht einzuschätzen.

3.10.1.6 M.H., weiblich,42 Jahre (Abb. 25)

Die Patientin wurde zuvor wegen einer Epilepsie mit Phenytoin, später mit Carbamazepin therapiert. Bei Aufnahme in der internistischen Abteilung zeigte sich ein starker Ikterus; serologisch ließen sich Hepatitis A-Antikörper nachweisen.
Differentialdiagnostisch ergaben sich Abgrenzungsschwierigkeiten zwischen cholestatischer Hepatose nach Carbamazepin und akuter Hepatitis. Das AT III lag zu Beginn sehr niedrig, pendelte sich dann auf 6 - 7 U/ml ein. Dieser Befund deutet nach 3.7 eher auf akute Hepatitis als auf medikamentös-toxische Schädigung hin, wurde aber bei Berechnungen als Doppel-

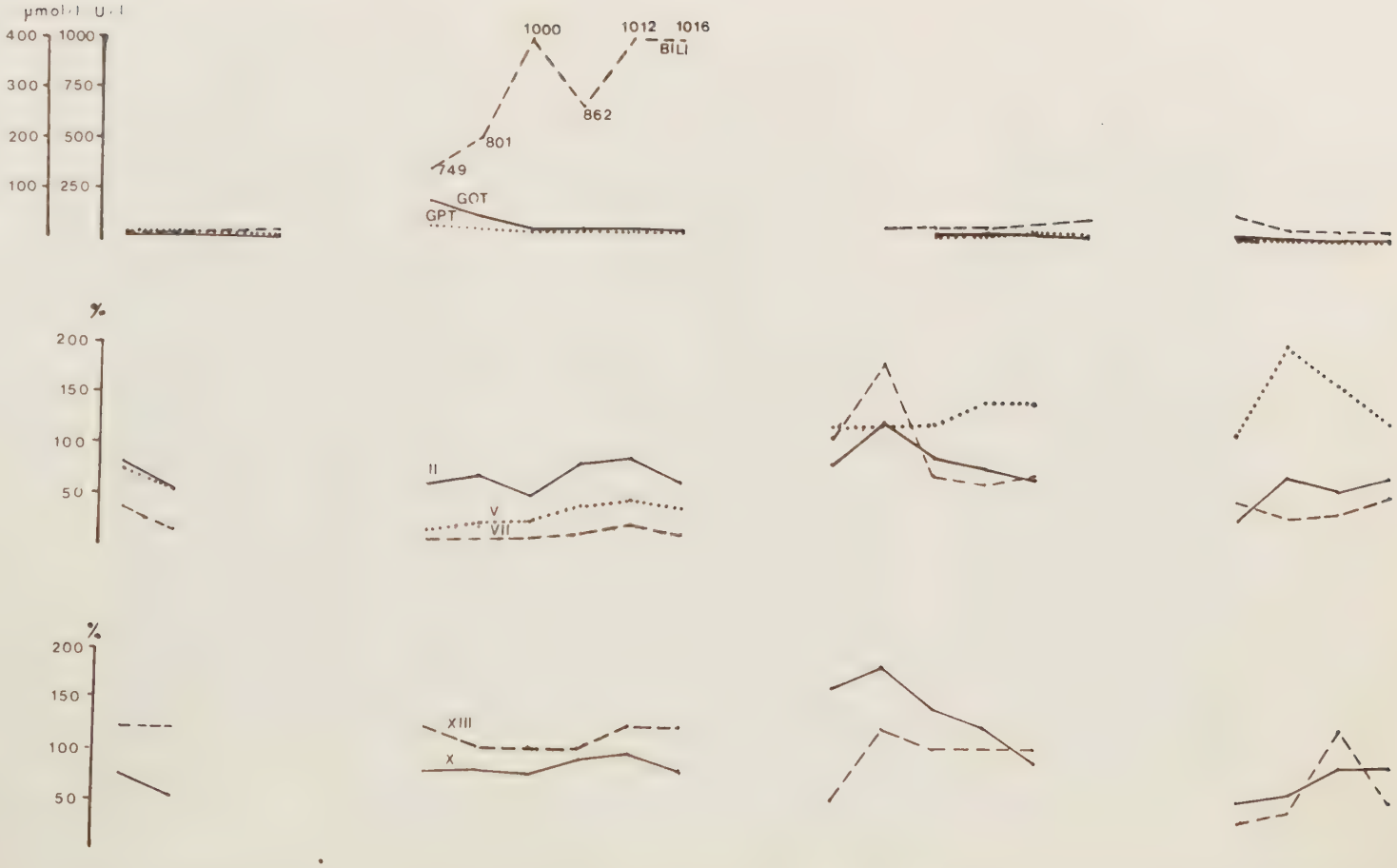
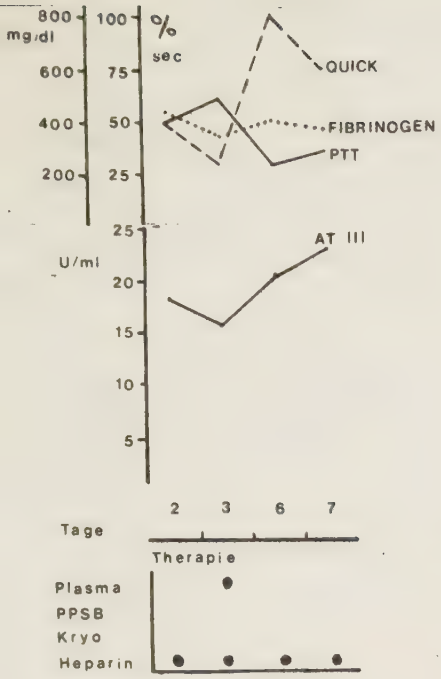


Abb. 21 I F. ♀, 57 J
Schlafmittelin-

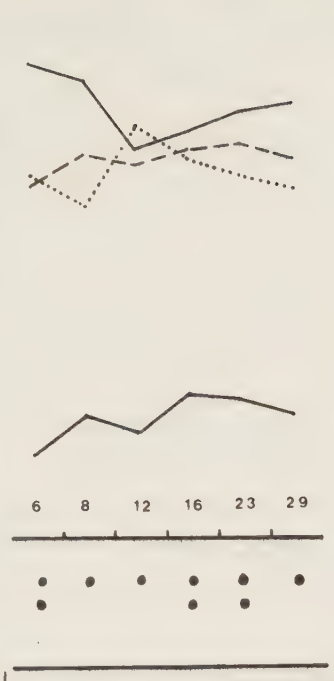
Abb. 22 W.K. ♂, 29 J
Dekompensierte

Abb 23 E S. ♀ 23 J
Chronisch persistierende

Abb. 24 H.V. ♀, 54 J
Cholangiti



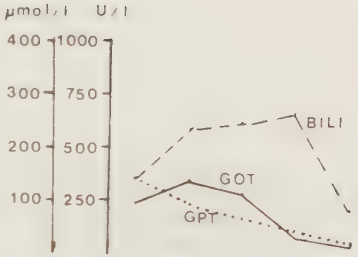
1,2 15000 Heparin
3 12000 Heparin+3*250 Plasma
4 7500 Heparin+5*250 Plasma
5-7 10000 Heparin

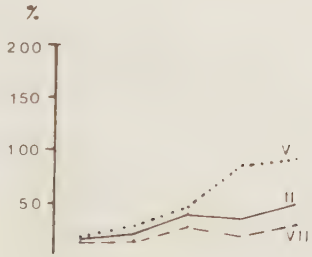


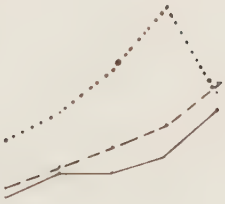
2 3*250 Plasma+7*10 PPSB
3-6 4*250 Plasma+4*10 PPSB
7-11 4*250 Plasma
12-15 6*250 Plasma
16-24 6*250 Plasma+6*10 PPSB
25-37 6*250 Plasma

1 1*250 Plasma+4*250 Blut
2 3*250 Plasma+2*250 Blut
+10000 Heparin
3 3*250 Plasma
4 3*250 Plasma+1*250 Blut
5 3*250 Plasma
6-8 3*250 Plasma+20000 Heparin
9-13 2*250 Plasma+25000 Heparin
14-16 20000 Heparin
17 1*250 Plasma+15000 Heparin

3 7500 Heparin
4 4*250 Plasma
+7500 Heparin
5-7 7500 Heparin
8-10 10000 Heparin







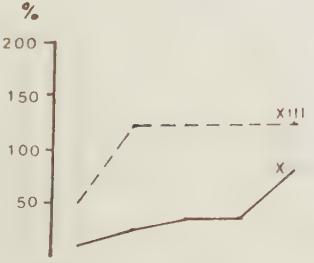
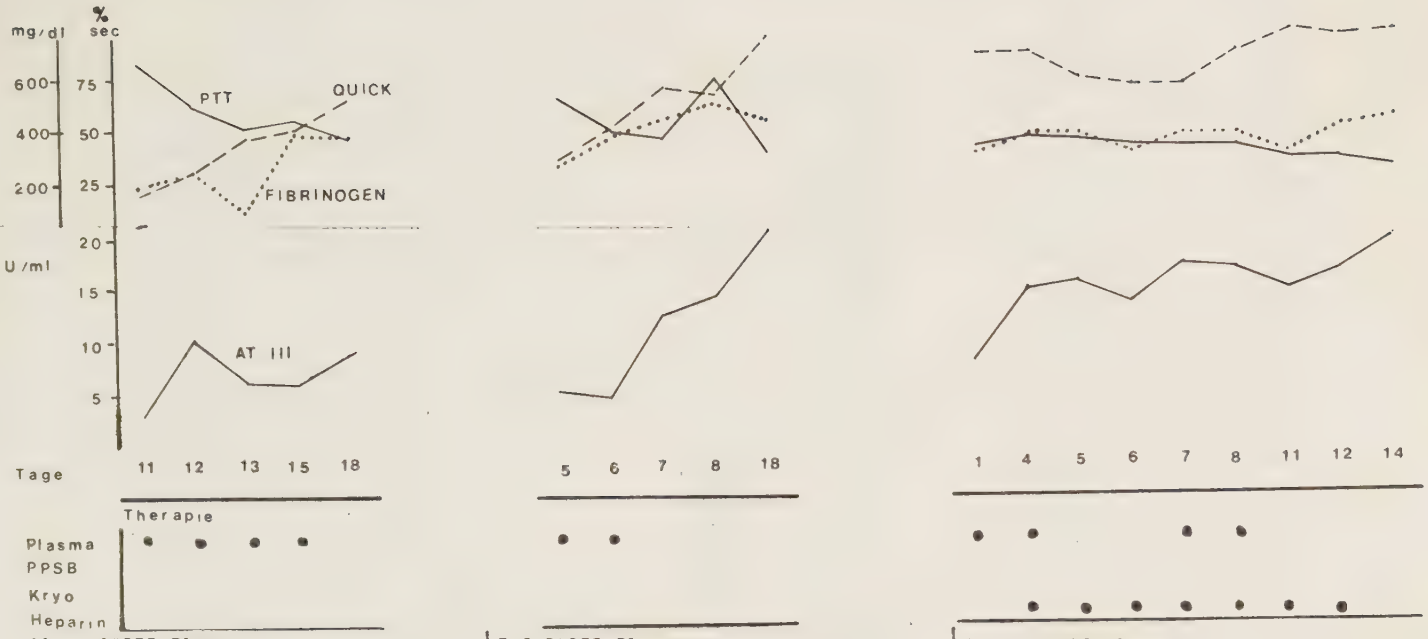


Abb. 25 M.H., ♀, 42 J. Arzneimittelbedingter Leberschaden (anti-

Abb. 26 M.B., ♀, 23 J. Schlafmitteln-toxikation und

Abb. 27 F.S., ♂, 45 J. Alkoholischer Leberschaden



11 1*250 Plasma
12,13 4*250 Plasma
14 3*250 Plasma
15 1*250 Plasma

5,6 2*250 Plasma

1 1*250 Plasma
2 4*250 Plasma
3 -
4 1*250 Plasma+10000 Heparin
5,6 10000 Heparin
7-10 2*250 Plasma+7500 Heparin
11-13 7500 Heparin

diagnose bewertet. Auch durch Substitution mit Plasma waren weder die Gerinnungsfaktoren, noch das AT III zu normalisieren.

3.10.1.7 M.B., weiblich, 23 Jahre (Abb. 26)

Neben einer Hepatitis B lag ein Suicidversuch mit einem Phenacetin-Acetylsalicylsäure-Analgetikum vor. Das AT III erholte sich nach anfänglich sehr niedrigen Werten gut; PTT und Quick stellten sich auf normale Bereiche ein.

3.10.1.8 F.S., männlich, 45 Jahre (Abb. 27)

Dieser Patient betrieb einen langjährigen Alkoholabusus; die Einlieferung erfolgte wegen einer Alkoholintoxikation.
Einige AT III-Werte konnten auch immunologisch bestimmt werden:

Tag	AT III-photometr. Endpunktmethode U/ml	AT III immunolog. mg/dl
2	14,7	22
5	17,0	25
6	16,5	22
7	14,4	23
8	16,5	20
9	19,6	26

Alle diese Befunde sind bezüglich einer DIC (disseminierte intravaskuläre Coagulation) unverdächtig (vgl. Abb. 16).
Das AT III erholte sich im Verlauf der Erkrankung nur langsam; das gleiche gilt für PTT und Quick. Sowohl Plasma-, als auch Heparintherapie erbrachten keine wesentliche Besserung. Das AT III bewegte sich in Bereichen, die auch nach 3.7 für die alkoholische Zirrhose ermittelt wurden.

3.10.1.9 H.R., männlich, 54 Jahre (Abb. 28)

Die AT III-Werte bei diesem Patienten mit akuter Hepatitis A bewegten sich im nach 3.7 ermittelten Bereich; sie erholten sich nur langsam; stärker pathologische Aktivitäten im Krankheitsverlauf ergaben sich für die Faktoren II, VII, X und XIII, die sich wie auch der Quick nur schlecht regenerierten. Weder eine Heparin- noch eine Substitutionstherapie wurde durchgeführt.

3.10.1.10 K.R., männlich, 73 Jahre (Abb. 29)

Hier lag neben der akuten Hepatitis A ein Lungenödem bei akutem Linksherzversagen vor; am 15.Tag erlag der Patient seiner Kreislauferkrankung: Exitus im kardiogenen Schock. Das AT III erholte sich nach anfänglich niedrigen Werten schnell. Entsprechendes gilt für den Quick; die Gerinnungsfaktoren blieben in subnormalen Bereichen.

3.10.1.11 K.V., männlich, 49 Jahre (Abb. 30)

Hier lag ein Koma hepaticum vor; serologisch ließ sich eine akute Hepatitis B bestätigen.
Das AT III blieb innerhalb der nach 3.7 für die akute Hepatitis ermittelten Grenzen. Es regenerierte sich innerhalb von 10 Tagen; auch Quick und PTT zeigten wieder gute Werte. Das gleiche gilt für die Gerinnungsfaktoren.

3.10.1.12 M.H., weiblich, 57 Jahre (Abb. 31)

Diese Patientin wurde wegen Ascites und einer akuten Thrombophlebitis aufgenommen; anamnestisch ergab sich ein Alkoholabusus. Am 15.Tag verstarb die Patientin; die Sektion ergab ein hypernephroides Karzinom (Adenokarzinom der Niere) und eine feinstreifige Fibrose und diffuse Verfettung der Leber.

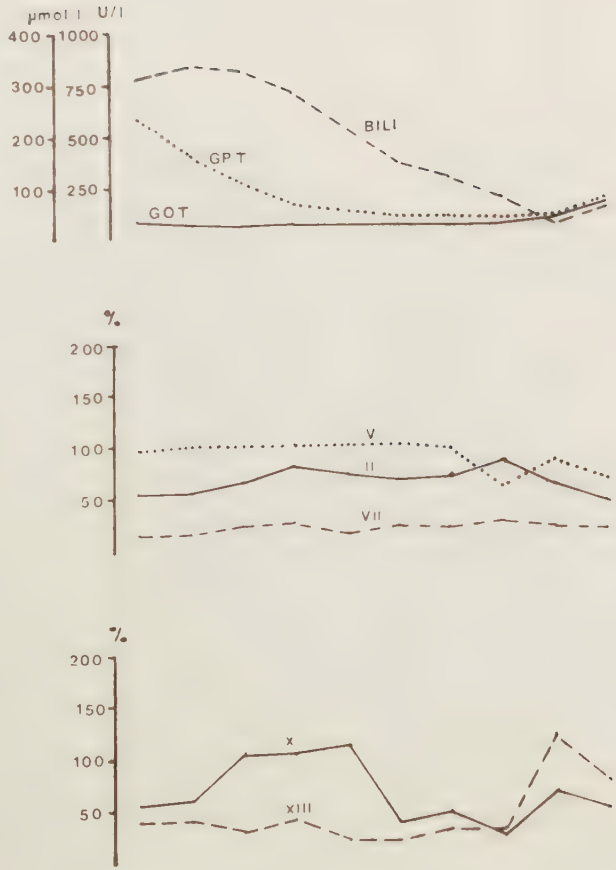


Abb. 28 H.R., ♂, 54 J.
Akute Hepatitis A

Abb. 29 K.R., ♂, 73 J.
Akute Hepatitis A

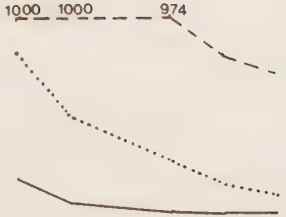
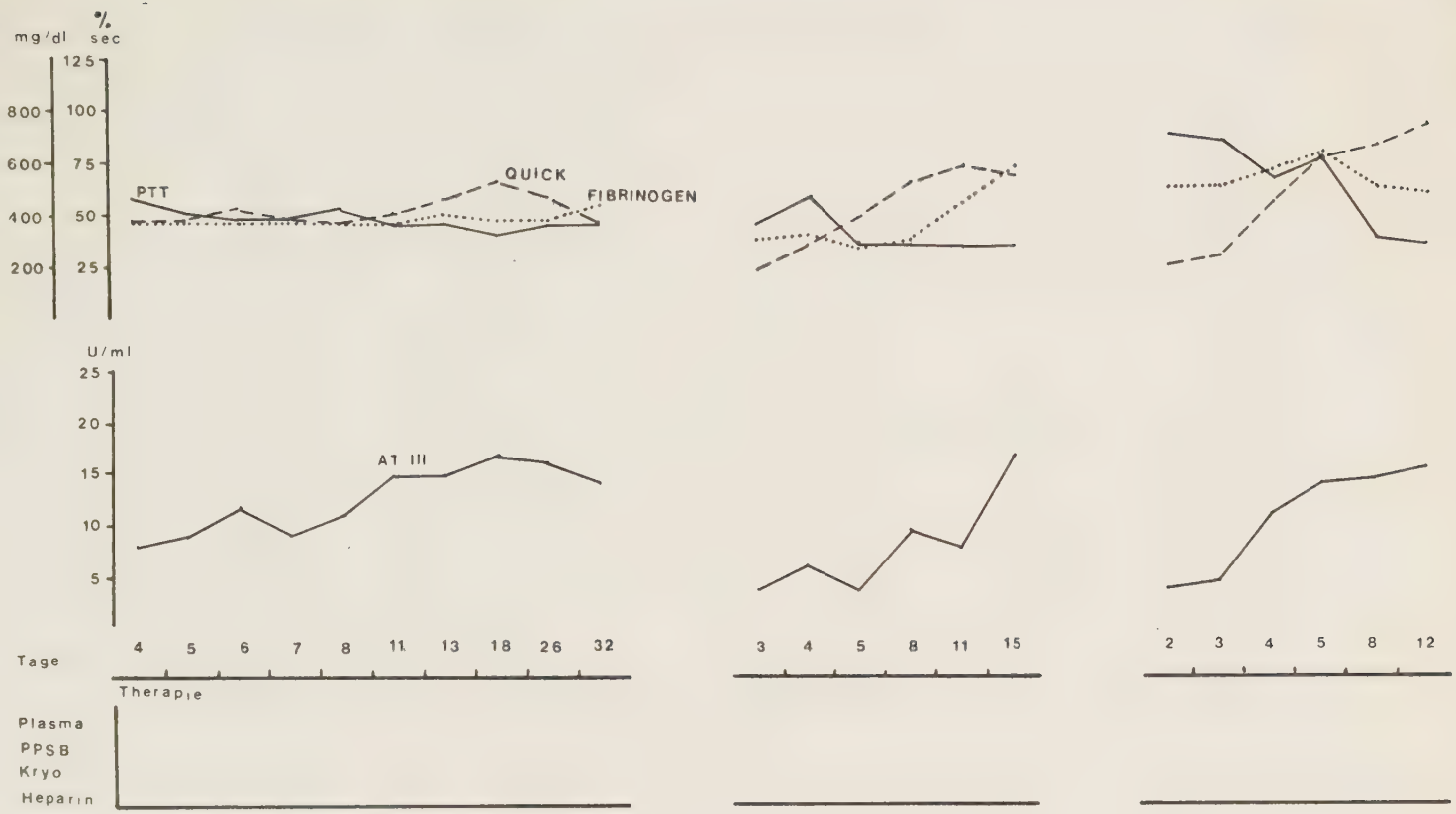


Abb. 30 K.V., ♂, 49 J.
Akute Hepatitis B


mg/dl
%
sec
125
100
75
50
25
800
600
400
200
PTT
QUICK
FIBRINOGEN
U/ml
25
20
15
10
5
AT III
4 5 6 7 8 11 13 18 26 32
3 4 5 8 11 15
2 3 4 5 8 12
Tage
Therapie
Plasma
PPSB
Kryo
Heparin

AT III und Quick fielen bis zum Exitus kontinuierlich ab; die PTT ergab sehr hohe Werte, die Gerinnungsfaktoren lagen im mäßig pathologischen Bereich.
Bei 4 Befunden konnte AT III auch immunologisch bestimmt werden:

Tag	AT III-photometr. Endpunktmethode U/ml	AT III immunolog. mg/dl
5	7,7	22
7	8,3	12
11	9,3	10
13	5,2	12

Nach Abb. 16 ergibt sich damit für kein Wertepaar der Verdacht auf eine DIC.
Die Heparintherapie bewirkte keine Veränderung des AT III.

3.10.1.13 C.F., weiblich, 66 Jahre (Abb. 32)

Hier stellten sich akut Oesophagusvarizenblutungen ein; auch Palmarerythem, Spider naevi und Palpationsbefund wiesen auf eine Leberzirrhose hin. Anamnestisch ließ sich ein Alkoholabusus ermitteln. Histologisch wurde die Diagnose nicht gesichert. Im gesamten Verlauf zeigte das AT III Werte zwischen 5 - 12 U/ml, wie es nach 3.7 auch für andere alkoholische Zirrhosen erwartet werden konnte.
Ferner wurden die meisten AT III-Werte auch immunologisch bestimmt:

Tag	AT III-photometr. Endpunktmethode U/ml	AT III immunolog. mg/dl
3	9,8	14
4	5,2	18
6	6,7	14
7	8,3	20

Tag	AT III-photometr. Endpunktmethode U/ml	AT III immunolog. mg/dl
10	8,5	16
12	9,3	12
20	8,2	18
24	10,5	22
25	11,8	20
26	10,3	10
27	6,9	16
31	9,0	18
41	9,5	24

Nach Abb. 16 ergibt sich somit an keinem Tag der Hinweis auf eine DIC.
An einigen Tagen wurde eine Substitution mit PPSB-Präparaten und Plasma bzw. eine Heparinapplikation durchgeführt; das AT III ließ sich dadurch nicht wesentlich verändern.

3.10.1.14 A.B., weiblich, 58 Jahre (Abb. 33)

Es lag eine Methaqualon-Carbromal-Intoxikation vor. Primär ergaben sich für AT III unterhalb des nach 3.7 ermittelten Bereiches liegende Werte. Nach 9 Tagen erfolgte ein Einbruch, der auch bei den Gerinnungsfaktoren und dem Quick zu erkennen war. Zugleich stieg die GPT etwas an. Danach erhöhte sich das AT III auf subnormale Werte. Der Einbruch wirkte sich auf die PTT nicht aus.
Eine Substitution mit Kryopräzipitaten und Heparin zu Beginn der Behandlung veränderte das AT III nicht. Nach dem akuten Abfall am 10.Tag wurde eine Therapie mit Plasma und Heparin eingeleitet; wie oben beschrieben stieg das AT III wieder an.

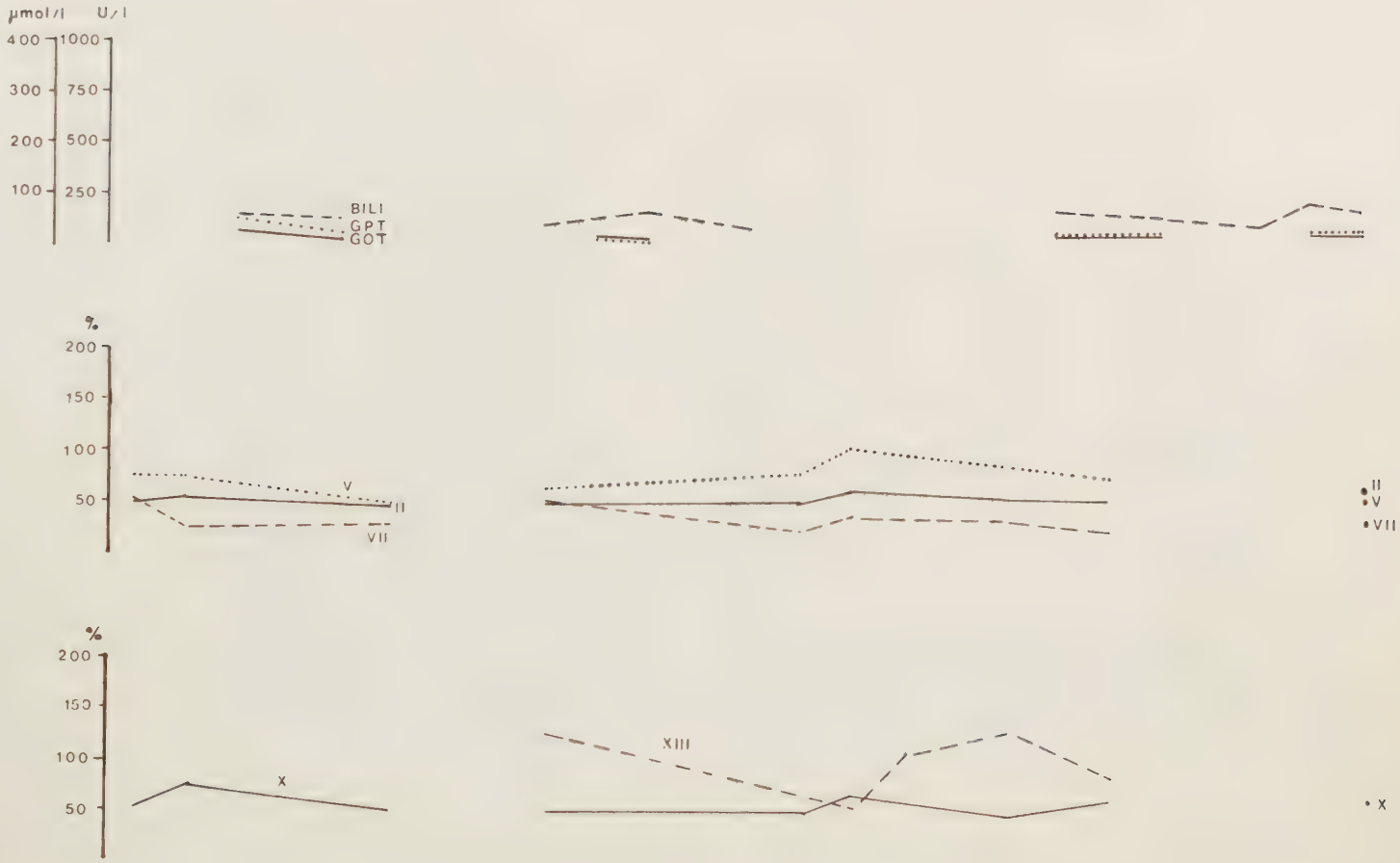
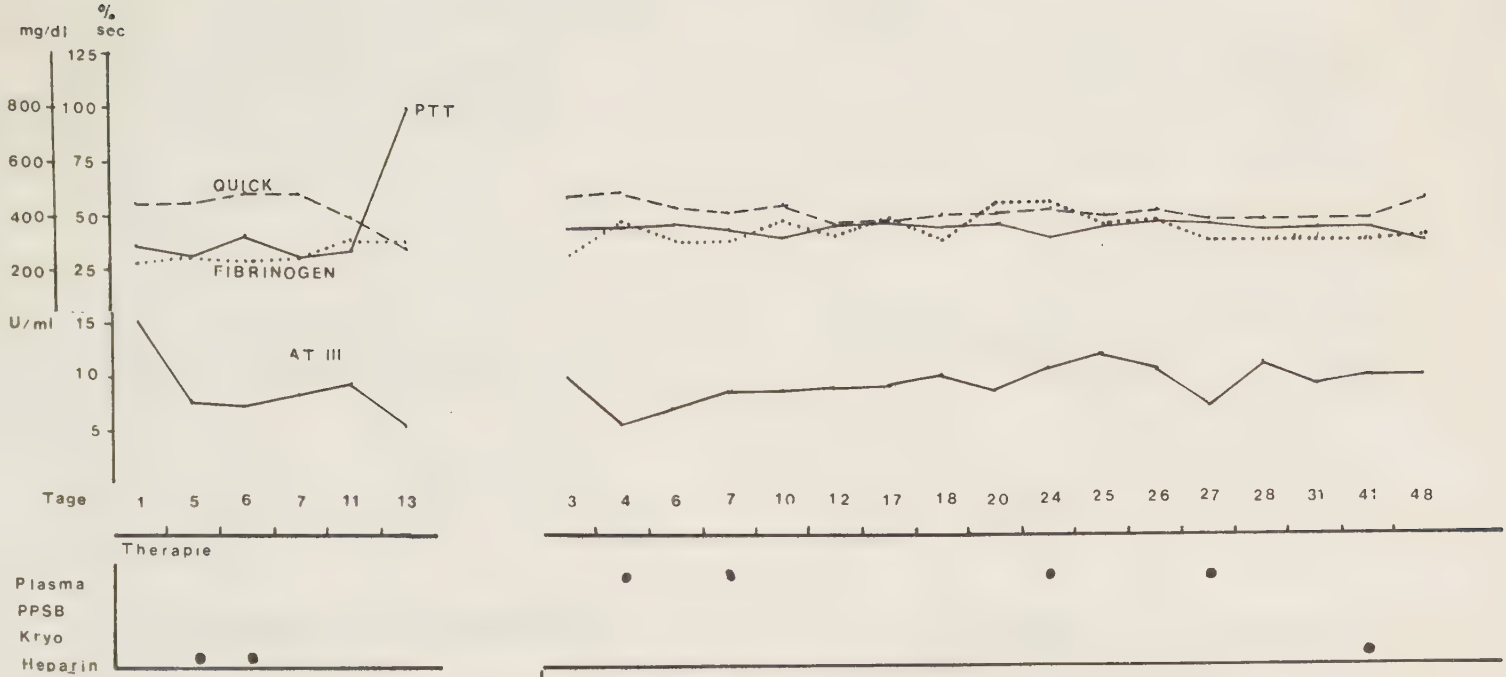


Abb. 31 M.H., ♀, 57 J. Alkoholische

Abb. 32 C.F., ♀, 66 J. Alkoholische



5,6 1500 Heparin
8,10 10000 Heparin
12 15000 Heparin
13 10000 Heparin

1 4*10 PPSB
4,7 4*250 Plasma
14 2*250 Plasma+4*10 PPSB
24,27 4*250 Plasma
36-38 2*250 Plasma+10000 Heparin
39-44 5000 Heparin

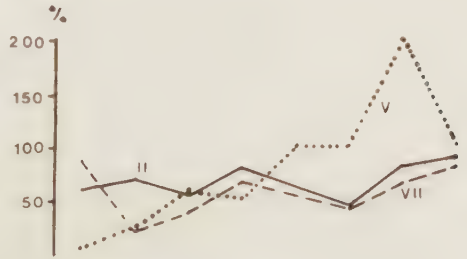
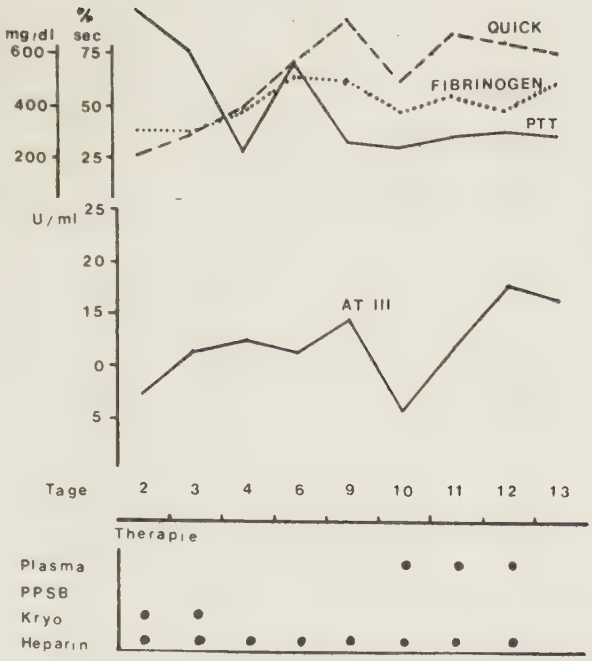
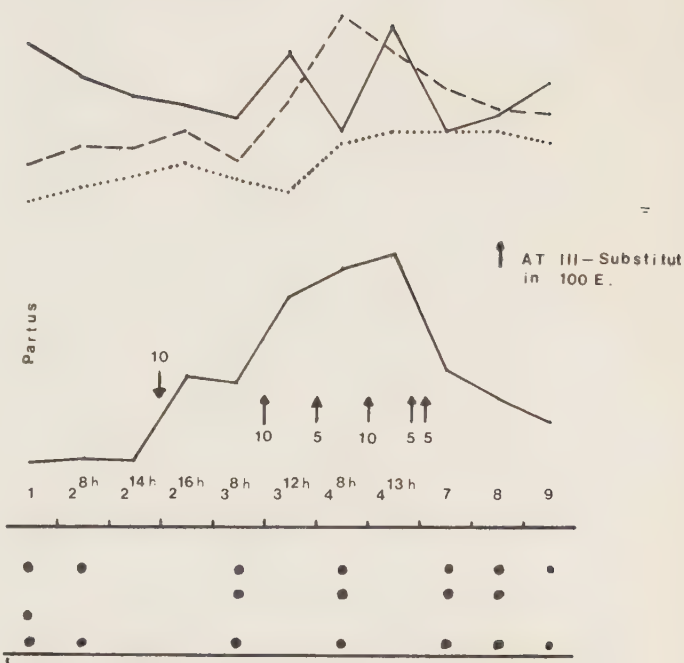


Abb. 33 A. B., ♀, 58 J.
Schlafmittelintoxikation

Abb. 34 E.G., ♀, 18 J.
Unklare Hepatose in der Schwangerschaft



1 5*10 PPSB+10000 Heparin
2,3 8*Kryo+10000 Heparin
4-9 5000 Heparin
10 3*250 Plasma+5000 Heparin
11 6*250 Plasma+5000 Heparin
12 3*250 Plasma+5000 Heparin



1 7*250 Plasma+5000 Heparin+10*Kryo
2 4*250 Plasma+1000 Heparin+1000 AT III
3 7*250 Plasma+7500 Heparin+16*10 PPSB+1000 AT III
4 6*250 Plasma+10000 Heparin+16*10 PPSB
+500 AT III+1000 AT III
5 5*250 Plasma+10000 Heparin+10*10 PPSB+500 AT III
6 6*250 Plasma+10000 Heparin+12*10 PPSB+500 AT III
7 6*250 Plasma+5000 Heparin+2*10 PPSB
8 8*250 Plasma+5000 Heparin+4*10 PPSB
9 4*250 Plasma+5000 Heparin

3.10.1.15 E.G., weiblich, 18 Jahre (Abb. 34)

Bei dieser Patientin stellten sich nach einem Abort nicht stillbare uterine Blutungen ein; der Gerinnungsstatus zeigte sehr niedrige Gerinnungsfaktoren, niedriges Fibrinogen und niedriger Quick, hohe PTT und ein AT III von nur 1,2 U/ml. Diese Befunde deuten auf eine DIC hin.
Auf die hepatogene Genese wurde wegen des erhöhten Bilirubins und der Transaminasen rückgeschlossen.
Durch massive Substitution und Heparingabe ließ sich der Gerinnungsstatus bessern.
Hier wurde erstmals auch eine AT III-Substitution durchgeführt.
Am 7.Tag verschlechterte sich die Situation trotz der Therapie. Der Abfall von AT III, der schneller vonstatten ging, als es der Antithrombin-Halbwertszeit (ca. 4 Tage) entsprach, wies auf eine sich neu anbahnende Verbrauchskoagulopathie hin. Dieses Verhalten konnte auch bei den Gerinnungsfaktoren beobachtet werden.
Die Patientin verstarb am 9.Tag. Da keine Sektion durchgeführt werden konnte, ließ sich das Krankheitsbild nicht näher abklären; klinisch ergab sich kein Hinweis auf eine akute Virushepatitis.
Bei einigen Befunden wurde das AT III auch immunologisch bestimmt:

Tag	AT III-photometr. Endpunktmethode U/ml	AT III immunolog. mg/dl
1	1,2	18
2 8h	1,5	12
3 8h	8,8	16
3 12h	17,0	32
7	10,0	18

Der Befund des 1.Tages spricht nach Abb. 16 eindeutig, der des 2.Tages fraglich für eine DIC; damit stimmt dieses Ergebnis

mit der oben beschriebenen DIC-Konstellation der Gerinnungsfaktoren überein.
Unter therapeutischem Gesichtspunkt ergab sich, daß durch AT III-Substitution der Spiegel auf normale Werte anstieg, nach Absetzen aber wieder schnell abfiel trotz Fortführen der Therapie mit Frischplasma, PPSB-Präparaten und Heparin.
Die Diskrepanz zwischen photometrischer und immunologischer AT III-Bestimmung, beschrieben von MEDEN-BRITTH, MILLER-ANDERSSON und OLSSON (80), die nach AT III-Substitution auftreten soll, kann in diesem Fall nicht bestätigt werden.

3.10.2 Zusammenfassende Beschreibung

Über das Verhalten des AT III im Laufe von Lebererkrankungen fällt die gute Regeneration bei den akuten Schädigungen, wie akute Virushepatitis und Intoxikation auf. Bei den chronischen Erkrankungen, wie Zirrhose und chronisch-persistierende Hepatitis erholt sich das AT III nicht.
Gesetzmäßige Beziehungen zwischen dem Verlauf des AT III und den Gerinnungsfaktoren zeigen sich nicht; bei einigen Patienten finden sich bei fallendem AT III steigende PTT und absinkender Quick bzw. umgekehrt.
Die Substitution mit Plasma, PPSB-oder Kryopräzipitaten wirkt sich nicht aus; in einzelnen Fällen steigt das AT III nach Heparingabe an.

4. DISKUSSION

Durch Errechnung von Korrelationen zwischen dem photometrisch bestimmten AT III und den Gerinnungsfaktoren wurde der Versuch unternommen, den in-vitro-Ergebnissen über Wechselwirkungen zwischen Antithrombin und Serinproteasen in-vivo-Ergebnisse durch eine retrospektive Studie zur Seite zu stellen.
Zunächst wurde ein mathematisches Modell entwickelt, aus dem zu ersehen war, welche Korrelationen bei bestehenden Wechselwirkungen zu erwarten wären.
Eine Veröffentlichung von REEVE (95) berücksichtigt zur Aufstellung eines kinetischen Modells unter steady-state-Bedingungen das Prothrombin, Thrombin, Faktor X, Faktor Xa, Antithrombin III und alpha-2-Makroglobulin. Hierbei wird eine Hemmwirkung des AT III auf Thrombin und Faktor Xa unterstellt, ferner werden Aktivierunsraten für die Proproteasen zu den entsprechenden Proteasen einbezogen.
Dieses Modell schien für die einfache Beschreibung von Korrelationen zu komplex; ferner war bei dem Krankengut keine Information darüber vorhanden, inwieweit in vivo die Gerinnungsfaktoren aktiviert vorlagen.
Bei unserem unter 3.4.1 beschriebenen Modell mußte auch die Reduktion der Synthese von AT III bzw. Proprotease durch die Leberschädigung berücksichtigt werden; im Endeffekt werden keine kinetischen, sondern Bilanzgleichungen beschrieben.
Die vorangehende Untersuchung über Mittelwerte der einzelnen Laborparameter in denjenigen Diagnosegruppen, die anschließend auch bei den Korrelationen berücksichtigt werden, sollte einen Überblick über die Verteilung dieser Größen geben. In einigen Fällen ergeben sich Werte, die den klinischen Erfahrungen der Leberdiagnostik (10,60,96,116) widersprechen: die alpha-2-Globuline sind bei akuter Hepatitis im unteren Normbereich; die alpha-1-Globuline sind nur bei sekundären Lebertumoren erhöht; das Bilirubin ist bei Verschlußikterus im Vergleich zur akuten Hepatitis und Zirrhosen nur mäßig erhöht.

Bei Berechnungen der Korrelationen am gesamten Patientenkollektiv wird zunächst überprüft, ob eine Heparintherapie die Regressionsgerade verändert. Dies könnte auftreten durch Veränderungen des AT III, als auch bei den Gerinnungsphasentesten, während durch die Verdünnung bei den einzelnen Faktoren keine Veränderungen durch Heparin zu erwarten sind.
Signifikante Unterschiede lassen sich dann auch nur bei PTT, Quick und PTZ nachweisen.
Die gesonderte Untersuchung einer Heparingruppe hat weiterhin das Ziel, eine intensivere Hemmwirkung des AT III unter Heparin (vgl. 1.1) auf die Serinproteasen zu zeigen. In diesem Falle wäre nach dem mathematischen Modell ein kleinerer Korrelationskoeffizient als ohne Heparin zu erwarten.
Um die Hemmwirkung des AT III auf die Faktoren II, X und u.U. Faktor VII zu belegen, hätte nach dem Modell eine schwache, aber signifikante Korrelation erbracht werden müssen.
Tatsächlich ergeben sich nach Tab. 5 für sämtliche Faktoren einschließlich Fibrinogen ein r zwischen +0,2 und +0,58 (ohne Heparin). Also lassen sich die durch AT III gehemmten Serinproteasen nicht von den übrigen Gerinnungsfaktoren abgrenzen. Ganz im Gegenteil ergibt sich für Prothrombin die beste Korrelation.
Unter Heparin sind die Korrelationen schlechter; dies ist auf den geringen Stichprobenumfang und die Inhomogenitäten dieser Gruppe bezüglich Dosis und Applikationsart des Heparins zurückzuführen.
Bei der Beschreibung der Korrelationen wird der Regressionskoeffizient in Bezug gesetzt zu einem $B_{Standard}$ nach 3.4,1.9. Liegt der ermittelte Koeffizient unterhalb dieses Intervalls, so deutet dies hin auf eine geringere Schädigung des Syntheseweges für den Gerinnungsfaktor, als für AT III. Das Umgekehrte gilt für einen Regressionskoeffizienten, der oberhalb des Intervalls liegt.
Bei allen Korrelationen ist die Synthese des Antithrombin III stärker geschädigt, als diejenige des Gerinnungsfaktors; eine Ausnahme machen Fibrinogen und Faktor IX.

Zu diskutieren bleibt, warum die nach dem mathematischen Modell zu erwartenden schwachen Korrelationen für Faktor II und X sich nicht zeigten. Hier sind nochmals die Voraussetzungen des Modells anzuschneiden.

Als erste Bedingung wurde ein steady-state postuliert; andernfalls wäre die auftretende Beziehung zeitabhängig. Falls kein steady-state eintritt, ist eine zeitunabhängige Korrelation nur zwischen AT III und einem solchen Syntheseprodukt zu erwarten, dessen Halbwertszeit der AT III-HWZ von 4 Tagen in etwa entspricht; von den Gerinnungsfaktoren gilt dies für Fibrinogen und Faktor XIII (41), doch für diese ergeben sich keine besseren Korrelationen, als für die anderen Gerinnungsfaktoren (Tab. 5).

Weiterhin wurde bei der Noxeneinwirkung angenommen, daß das Verhältnis der Reduktion der Synthese von Gerinnungsfaktor und AT III stets konstant sei. Inwieweit die fehlende Erfüllung dieser Voraussetzung einen Einfluß auf das Ergebnis hat, ist nicht abzuschätzen.

Als wichtigste Bedingung wurde angenommen, daß schon im Organismus größere Mengen an Serinproteasen aktiviert vorliegen müssen, damit AT III diese hemmen kann, denn im Gerinnungsassay ist die Zeit für das Antithrombin viel zu gering, um den aktivierten Gerinnungsfaktor zu inhibieren. Genau diese Voraussetzung erweist sich aber durch die ermittelten Korrelationen als nicht erfüllt. Das Ergebnis steht damit in Einklang mit Veröffentlichungen von SAS und PEPPER (105,107), die nur geringe Spuren an Komplexen zwischen AT III und Serinproteasen nachweisen konnten. HENSEN und LOELIGER (46) und MARCINIAK (76) vermuten, daß die Komplexbildung des AT III mit Gerinnungsfaktoren nur einen unwesentlichen Anteil des AT III-Metabolismus darstellt.

Die Untersuchung der Korrelation für Bilirubin dient dazu, die Exkretionsfunktion mit der Synthesefunktion zu vergleichen; es erweist sich die Exkretionsfunktion als stärker beeinträchtigt (Tab. 6).

Die Korrelationen mit den Transaminasen stellen den Bezug zum Schädigungsausmaß der Leber dar (Tab. 6).

Eine detaillierte Aussage über die Korrelationen gelingt in den einzelnen Diagnosegruppen. Auch hier lassen sich aber die Faktoren II und X nicht von den anderen Gerinnungsfaktoren abgrenzen (Tab. 8). Auch wenn die Untersuchung des Gesamtkollektivs diesbezüglich keine Ergebnisse zeigt, hätte wegen der unterschiedlichen Noxenarten bei den einzelnen Leberaffektionen bei getrennter Berechnung ein Ergebnis erwartet werden können. Doch zeigen sich gerade hier (Tab. 8) zum Teil noch höhere Korrelationen als im Gesamtkollektiv. Es gelingt also durch die berechneten Beziehungen nicht, die Hemmwirkung des AT III auf die entsprechenden Serinproteasen an der retrospektiven Studie zu bestätigen.
Trotzdem gestatten die recht guten Korrelationen eine Aussage, welche Leistungen der Leber bei Noxeneinwirkung mehr eingeschränkt werden.
Zum größten Teil stellt sich bei den verwertbaren Korrelationen in Tab. 8 - 11 heraus, daß die Synthese von Gerinnungsfaktoren und Gesamteiweiß bzw. Albumin in allen Diagnosegruppen durch die Noxe nicht in dem Maß geschädigt wird, wie bei AT III.
Lediglich bei alkoholischer Schädigung ergaben sich für Faktor II und V, bei medikamentös-toxischer Schädigung für Faktor II, V und X und bei Verschlußikterus für Faktor II und X ähnliche Syntheseeinschränkungen, wie für AT III.
Bei den Korrelationen fällt weiterhin auf, daß im Gegensatz zu allen anderen Gruppen Bilirubin und Transaminasen bei Verschlußikterus positiv mit AT III korrelieren. Dies würde bedeuten, daß mit zunehmender Leberschädigung (Transaminasen erhöht) und zunehmender Cholestase das Antithrombin ansteigt. Allerdings liegen für diese Berechnung nur wenig Befunde vor. Das Ergebnis würde Veröffentlichungen von HENSEN und LOELIGER (46) bzw. HORVATH, NAGY und GOGL (51) entsprechen, die mit zunehmender Cholestase ein ansteigendes AT III beobachteten.
Bei Berücksichtigung der Elektrophorese zeigen sich schwach positive Korrelationen mit den alpha-2-Globulinen; allerdings

ist die Beziehung nur in einem Falle signifikant. Bei den gamma-Globulinen finden sich einige signifikante, negative Korrelationen; das AT III nimmt also proportional zum Ausmaß der chronischen Entzündung ab.
Von BICK, DUKES, WILSON und FEKETE (15) und HEDNER und NILSSON (45) wurde eine Rolle des AT III als akutes Phasen-Protein postuliert. Dies hätte sich vor allem bei akuter Hepatitis an positiven Korrelationen zu Fibrinogen, Albumin und alpha-2-Globulinen gezeigt; aus den vorliegenden Befunden erscheint ein derartiges Verhalten des AT III unwahrscheinlich.
Die Untersuchung der Korrelation zwischen photometrischer und immunologischer AT III-Bestimmung sollte die Frage klären, ob die niedrigen photometrisch bestimmten AT III-Werte lediglich daher rühren, daß weniger AT III gebildet wird oder ob funktionsuntüchtige, aber noch immunologisch nachweisbare Antithrombin-Moleküle durch Fehlsynthese vorliegen. Dies wird nicht nur an Patientendaten bezüglich der Lebererkrankungen überprüft, sondern auch an Proben, über deren Herkunft keine weiteren Informationen vorlagen (wahllos herausgegriffene Laborproben). Stets ergibt sich eine gute Korrelation, sodaß bei allen erworbenen Erkrankungen eine Synthese eines abnormalen Proteins, wie sie bei kongenitaler Defizienz bewiesen wurde (103,106), nicht vorzuliegen scheint.
Für die Korrelation der photometrischen mit der immunologischen AT III-Bestimmung wurde eine Toleranzellipse berechnet. Da die photometrische Methode nur freie Moleküle erfaßt, die immunologische Bestimmung aber auch an Serinproteasen gebundenes AT III miterfaßt, ist eine Diskrepanz zwischen beiden Methoden durch an Gerinnungsfaktoren gebundenes AT III bedingt.
Da bei disseminierter intravaskulärer Gerinnung der Anteil dieser Komplexe ansteigt (85,127), ist es von Nutzen, diese Diskrepanz (Meßwert liegt außerhalb der Toleranzellipse nach Abb. 16) als Hinweis auf eine DIC zu werten. Für einen Krankheitsverlauf (Abb. 34) ließ sich so der klinische Hinweis auf eine DIC an der Regressionsgeraden nach Abb. 16 bestätigen.

Da sich bei den Korrelationen ergibt, daß das AT III bei Noxeneinwirkung empfindlicher mit einer Syntheseeinschränkung reagiert, wird für jeden Laborparameter die Anzahl pathologischer Werte als Maß für die Empfindlichkeit ermittelt. Von den Gerinnungsparametern ist bei akuter Leberschädigung (akute Hepatitis, medikamentös-toxische Schädigung) nur Faktor VII etwas häufiger im pathologischen Bereich; bei den chronischen Schädigungen (Zirrhosen, alkoholische Schädigung, chronisch-persistierende Hepatitis) reicht oft auch Faktor II an die AT III-Häufigkeit heran. Nur bei Verschlußikterus sind alle Prothrombinkomplex-Gerinnungsfaktoren häufiger pathologisch, was durch die geringe Vitamin K-Resorption und das bei Cholestase leicht ansteigende AT III zu erklären ist.
Das Bilirubin zeigt in allen Gruppen genausoviel pathologische Werte wie AT III; die Transaminasen sind nur bei medikamentös-toxischer Schädigung empfindlicher.
Aufgrund dieser Untersuchung ergibt sich, daß das AT III wegen seiner Empfidlichkeit als screening vor allem bei chronischen Leberschäden zu empfehlen ist; bei akuten Schäden ist es dann geeignet, wenn keine weitere Gerinnungsdiagnostik neben Phasentesten betrieben wird. Werden die einzelnen Gerinnungsfaktoren bestimmt, so ergibt Faktor VII bessere Ergebnisse, was durch seine gegenüber AT III sehr kurze HWZ zu erklären ist.
Neben der Indikatorfunktion des AT III für eine Leberschädigung wurde versucht für die einzelnen Affektionen Wertebereiche anzugeben. Sehr niedriges AT III (kinetisch unter 6,5 U/ml) spricht am ehesten für akute oder chronisch-progressive Hepatitis, ein mittlerer Wertebereich (kinetisch 6,5 - 8 U/ml) spricht für Zirrhose oder sekundären Lebertumor, ein oberer Bereich (kinetisch 8 - 10 U/ml) spricht für alkoholische oder medikamentös-toxische Schädigung, chronisch-persistierende Hepatitis oder Verschlußikterus.
Erhöhte AT III-Werte bei Leberaffektionen, wie sie für cholestatische Hepatitis und Verschlußikterus (46,51,129) beschrieben wurden, treten in unserem Patientengut nicht auf. Auch eine

AT III-Erhöhung bei Neoplasmen der Leber kann nicht bestätigt werden (15,46).
In Bezug auf den AT III-Wert lassen sich medikamentös-toxische und alkoholische Schädigung allgemein als toxische Schädigung zusammenfassen. Eine weitere ätiologische Unterteilung der Zirrhosen erbringt keinen Vorteil.
Diese Ergebnisse und die Empfindlichkeit des AT III für die Diagnose chronischer Lebererkrankungen machen die Annahme möglich, daß nach dem Untergang von Leberparenchym eine restitutio-ad-integrum bezüglich einer normalen AT III-Synthese in Form einer kompensatorischen Mehrsynthese durch die übrigen Leberzellen nur schwer möglich ist; offensichtlich ist die Leber unter normalen Bedingungen schon ausgelastet.
Der Versuch, aufgrund eines Laborwertes eine Diagnose abzugrenzen, wurde für AT III untersucht. Diese Diskriminanzfähigkeit des Antithrombins wird relativiert. Dabei werden dieselben Berechnungen mit allen anderen Laborparametern durchgeführt und jeweils ein F-Wert ermittelt. Je höher dieser Wert ist, desto besser gelang die Einordnung eines Krankheitsbildes. Das Diskriminanzvermögen des AT III wird bei weitem von dem der Transaminasen und des Quick übertroffen.
Da bei der Labordiagnostik ohnehin die Transaminasen bestimmt werden, ist die AT III-Bestimmung für die Abgrenzung der Diagnose nur von geringem Wert.
Unter Berücksichtigung der durchgeführten Therapie wird der AT III-Spiegel beobachtet. Hiermit sollen Veränderungen durch die Therapie untersucht werden. Nicht ausschließen ließ sich hierbei, daß durch niedrige Gerinnungsparameter eine bestimmte Therapie induziert ist und da das AT III häufig positive Korrelationen mit diesen Parametern zeigt, auch bei bestimmten AT III-Werten eine Therapieform bevorzugt wird. Daher wurde versucht, den AT III-Verlauf unter Therapie bei Einzelbefunden zu beschreiben und dies mit dem statistischen Verfahren zu überprüfen.
Die Substitutionstherapie mit Frischplasma mit oder ohne gleich-

zeitige Heparinapplikation bewirkt keine Erhöhung des AT III. Diese Therapieform ist bei einigen Patienten mit chronischen Lebererkrankungen über längere Zeit durchgeführt worden und blieb bezüglich AT III-Restitution ohne Erfolg. Bei akuten Lebererkrankungen erholt sich AT III ohnehin schnell, sodaß hier nicht entschieden werden kann, ob dieser Verlauf spontan oder durch Therapie bedingt ist, Bei der statistischen Untersuchung lassen sich alleinige Plasmagabe und Plasma- und Heparintherapie voneinander, als auch einzeln von der Gruppe ohne Substitutionstherapie abgrenzen; dieses Ergebnis bleibt aber wegen der oben genannten Einschränkungen fraglich.
Somit bringt es bei Substitution mit Frischplasma keine Vorteile, sich nach dem aktuellen AT III zu richten.
Die Einzelbefunde zeigen nach Heparingabe ein ansteigendes AT III (Abb. 20,21,24). Auch die statistische Auswertung deutet unter Heparin höhere Werte an. Die Hypothese, daß durch Heparin das endogene AT III aktiviert werden könne (109), ist durch dieses Ergebnis allerdings nicht belegt, da unsere photometrische AT III-Bestimmung durch therapeutisch zugeführtes AT III nicht beeinflußt wird.
An einem Einzelfall konnte die Effektivität der AT III-Substitutionstherapie gezeigt werden. Das AT III sank nach Beendigung der Therapie sehr viel schneller auf niedrige Werte ab, als es seiner HWZ entsprechen würde. Zugleich wurden die Gerinnungsfaktoren mit Frischplasma substituiert und zur DIC-Prophylaxe (65,119) bzw. zur Aktivierung des zugeführten AT III (109) eine Heparingabe durchgeführt. Diese Therapie zeigte auch bei SCHIPPER, JENKINS und KAHLE (109) recht gute Erfolge.
Die in einer Veröffentlichung von MEDEN-BRITTH, MILLER-ANDERSSON und OLSSON (80) beschriebene Diskrepanz zwischen immunologischer und photometrischer AT III-Bestimmung, die nach AT III-Infusion auftreten soll (schnelle AT III-Inaktivation im Kreislauf, während Komplexe immunologisch meßbar bleiben), konnte bei unserer Patientin nicht beobachtet werden. Die obigen Untersucher führten allerdings auch kein Heparin zu. Inwieweit

unsere Heparintherapie den Effekt der schnellen AT III-Inaktivierung verhindert (Abstoppen einer DIC ?) bleibt unklar.
Die abschließende Beschreibung der Einzelbefunde zeigt das Verhalten des AT III im Krankheitsverlauf. Bei den akuten Lebererkrankungen (akute Hepatitis und Intoxikation) erholt sich das AT III auch ohne Therapie sehr schnell. Bei den chronischen Lebererkrankungen (Zirrhose und chronisch-persistierende Hepatitis) regeneriert sich das Antithrombin bis zum Ende der Beobachtungszeit nicht. Auch durch Plasmasubstitution lassen sich nur subnormale Werte erreichen.
Dieser Befund zeigt, wie bei der Untersuchung der Anzahl pathologischer Laborparameter, daß nach Schädigung des Leberparenchyms die intakt verbleibenden Hepatozyten nicht in der Lage sind, die genügende AT III-Menge für einen normalen Plasmaspiegel zu synthetisieren.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand einer retrospektiven Studie wurde versucht, die Hemmwirkung des AT III auf Serinproteasen in vivo zu überprüfen. Weiterhin wurde der Wert des AT III als Parameter in der Leberdiagnostik untersucht und sein Verhalten bei verschiedenen Therapieformen überprüft.

Es ergab sich:

- Durch die Korrelationen läßt sich eine Hemmwirkung des AT III auf Serinproteasen nicht nachweisen; dies zeigt, daß die Komplexbildung des Antithrombins nur einen sehr geringen Anteil seines Metabolismus darstellt.
- Eindeutige Wechselwirkungen ergeben sich zwischen AT III und PTT bzw. Quick.
- Durch die auf die Leber einwirkenden Noxen sind stets die Synthesewege für Gerinnungsfaktoren geringer oder in nur wenigen Fällen gleich stark geschädigt, wie die für AT III.
- Eine Funktion des AT III als akutes Phasen-Protein läßt sich nicht nachweisen.
- Die Bildung eines funktionsuntüchtigen AT III-Moleküls durch Fehlsynthese nach Noxeneinwirkung kommt nicht vor.
- Die gleichzeitige immunologische und photometrische AT III-Bestimmung und Vergleich des Datenpaares im Koordinatensystem mit der errechneten Toleranzellipse für die Korrelation kann einen Hinweis auf eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung liefern.
- Vor allem bei chronischen Lebererkrankungen ist AT III prädestiniert, pathologische Zustände anzuzeigen.
- Die AT III-Werte bei den einzelnen Erkrankungen lassen nur eine sehr grobe Abgrenzung der Diagnose zu; die niedrigsten Werte ergeben sich bei akuter und chronisch-progressiver Hepatitis; es ergibt sich ein mittlerer Bereich für Zirrhosen und sekundäre Lebertumoren und ein oberer Bereich für alkoholische bzw. medikamentös-toxische Schädigung, chronisch-persistierende Hepatitis und Verschlußikterus.

- Im Diskriminanzvermögen steht das AT III gegenüber dem Quick und den Transaminasen weit zurück.
- Die Frischplasma-Substitution mit oder ohne gleichzeitige Heparingabe erweist sich in Bezug auf die AT III-Normalisierung als nicht effektiv.
- Nach alleiniger Heparinapplikation lassen sich abfallende AT III-Werte nicht beobachten.
- Sehr effektiv zeigt sich die AT III-Substitution mit gleichzeitiger Frischplasma- und Heparinzufuhr.
- Bei akuten Lebererkrankungen erholt sich das AT III sehr schnell.
- Bei chronischen Lebererkrankungen ist die AT III-Restitution mäßig und ergibt nur subnormale Werte; dies deutet auf ein nur begrenztes Vermögen der Leber hin, bei Parenchymuntergang in den verbliebenen Zellen den Ausfall der AT III-Synthese zu kompensieren.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1) ABILDGAARD U.
Purification of two progressive antithrombins of human plasma
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 19,190,1967

2) ABILDGAARD U.
Highly purified antithrombin III with cofactor activity prepared by disc electrophoresis
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 21,89,1968

3) ABILDGAARD U.
Inhibition of the thrombin-fibrinogen reaction by heparin in the absence of cofactor
Scand.J.Haematol. 5,432,1968

4) ABILDGAARD U.
Inhibition of the thrombin-fibrinogen reaction by heparin and purified cofactor
Scand.J.Haematol. 5,440,1968

5) ABILDGAARD U.
Binding of thrombin to antithrombin III
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 24,23,1969

6) ABILDGAARD U. ,GRAVEM K. ,GODAL H.C.
Assay of progressive antithrombin in plasma
Thrombos.Diathes.haemorrh. 24,224,1970

7) ABILDGAARD U. ,FAGERHOL M.K. ,EGEBERG O.
Comparison of progressive antithrombin activity and the concentrations of three inhibitors in human plasma
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 26,349,1970

8) ABILDGAARD U.
Heparin cofactor and antithrombin
Thrombos.Diathes.haemorrh. 33,38,1974

9) AIACH M. ,BEUVIN J. ,FIESSINGER J.N. ,DEVANLAY M. , LECLERC M.
Antithrombin activity and antithrombin III concentration: evaluation by different methods
In: Drug Interference and Drug Measurement in Clinical Chemistry ,Proc. 3rd Int. Coll. on Prospective Biology ,Pont-a-Mousson 1975, Verlag Karger, Basel 1976 , p. 103

10) ARONSON K.F. ,HANSON A. ,NOSSLIN B.
The value of gamma-glutamyl-transpeptidase in differentiating viral hepatitis from obstructive jaundice
Acta Chir.Scand. 130,92,1965

11) BERGMEYER H.U. ,BERNT E.
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
In: BERGMEYER H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse
3.Auflage 1974 Band I ,Verlag Chemie /Weinheim
S. 769

12) BERGMEYER H.U. ,BERNT E.
Glutamat-Pyruvat-Transaminase
In: BERGMEYER H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse
3.Auflage 1974 Band I ,Verlag Chemie /Weinheim
S. 785

13) BERGSTRÖM K. ,LAHNBORG G.
The effect of major surgery,low doses of heparin and thromboembolism on plasma-antithrombin III. Comparison of immediate thrombin inhibiting capacity and the antithrombin III-content
Thromb.Res. 6,223,1975

14) BICK R.L. ,KOVACS I. ,FEKETE L.F.
A new two-stage functional assay for antithrombin III
Thromb.Res. 8,745,1976

15) BICK R.L. ,DUKES M.L. ,WILSON L.W. ,FEKETE L.F.
Antithrombin III as a diagnostic aid in disseminated intravascular coagulation
Thromb.Res. 10,721,1977

16) BIGGS R. ,DENSON K.W.E. ,AKMAN N. ,BORETT R. ,HADDEN M.
Antithrombin III ,antifactor Xa and heparin
Br.J.Haematol. 19,283,1970

17) BINDER B.
On the complex formation of antithrombin III with thrombin
Thrombos.Diathes.haemorrh. 30,280,1973

18) BJÖRK I. ,NORDENMAN B.
Acceleration of the reaction between thrombin and antithrombin III by non-stoichiometric amounts of heparin
Eur.J.Biochem. 68,507,1976

19) BLEYL H. ,ROKA L.
Die Rolle des Heparins bei der Thrombininhibition durch Antithrombin
Folia Haematol. 104,719,1977

20) BLOMBÄCK B. ,BLOMBÄCK M. ,OLSSON P.
Studies on thrombin inactivation in normal plasma,serum, plasma fractions,and its relation to heparin
Thrombos.Diathes.haemorrh. 9,368,1963

21) BLOMBÄCK M. ,BLOMBÄCK B. ,OLSSON P. ,SVENDSEN L.
The assay of antithrombin III using a synthetic chromogenic substrate for thrombin
Thromb.Res. 5,621,1974

22) BOHN H. ,HAUPT H.
Eine quantitative Bestimmung von Faktor XIII mit Anti-Faktor-XIII-Serum
Thrombos.Diathes.haemorrh. 19,309,1968

23) BORSODI A.D. ,BRADSHAW R.A.
Isolation of antithrombin III from normal and alpha-1-antitrypsin-deficient plasma
Thrombos.Haemostas. 38,475,1977

24) BRAUNSTEIN K.M. ,KINARD H.B. ,HEPFER T.W. ,CRAIG W.R. , EURENIUS K.
Regulation of the thrombin time in cirrhosis
Thromb.Res. 9,309,1976

25) BRAUNSTEIN K.M. ,EURENIUS K.
Minimal heparin cofactor activity in disseminated intravascular coagulation and cirrhosis
Am.J.Clin.Pathol. 66,488,1976

26) CARLSTRÖM A. ,LIEDEN K. ,BJÖRK I.
Decreased binding of heparin to antithrombin following the interaction between antithrombin and thrombin
Thromb.Res. 11,785,1977

27) CHAN V. ,CHAN T.K.
Antithrombin III in fresh and culturated human endothelial cells: a natural anticoagulant from the vascular endothelium
Thromb.Res. 15,209,1979

28) CHAN V. ,CHAN T.K. ,WONG V. ,TSO S.C. ,TODD D.
The determination of antithrombin III by radioimmunassay and its clinical application
Br.J.Haematol. 41,563,1979

29) COCCHERI S. ,GASBARRINI G.
The relevance of blood clotting tests in chronic aggressive hepatitis
Scand.J.Gastroenterol. 8,Suppl.19,97,1973

30) COOK M.K.
Heparin-induced decrease in circulating antithrombin III
Lancet I,208,1978

31) DAMUS P.S. ,HICKS M. ,ROSENBERG R.D.
Anticoagulant action of heparin
Nature 246,355,1973

32) DAMUS P.S. ,WALLACE G.A.
Immunologic measurement of antithrombin III-heparin-cofactor and alpha-2-macroglobulin in disseminated intravascular coagulation and hepatic failure coagulopathy
Thromb.Res. 6,27,1975

33) DOMBROSE F.A. ,SEEGERS W.H. ,SEDENSKY J.A.
Antithrombin inhibition of thrombin and autoprothrombin (F-Xa) as a mutual depletion system
Thrombos.Diathes.haemorrh. 24,103,1970

34) DUCKERT F.
Behavior of antithrombin III in liver disease
Scand.J.Gastroenterol. 8,Suppl.19,109,1973

35) EGEBERG O.
Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia
Thrombos.Diathes.haemorrh. 13,516,1965

36) ESNOUF M.P. ,LECHNER K.
Assays for factors VII and X
In: BANG N.U. ,BELLER F.K. ,DEUTSCH E. ,MAMMEN E.F.:
Thrombosis and Bleeding Disorders
Georg Thieme Verlag /Stuttgart 1971
Academic Press ,New York
p. 195

37) ESTES J.W. ,POULIN P.F.
Pharmacokinetics of heparin ;distribution and elimination
Thrombos.Diathes.haemorrh. 33,26,1974

38) FAGERHOL M.K. ,ABILDGAARD U.
Immunological studies on human antithrombin III
Scand.J.Haematol. 7,10,1970

39) FAGERHOL M.K. ,ABILDGAARD U. ,BERGSJO P. ,JACOBSEN J.H.
Oral contraceptives and low antithrombin III concentration
Lancet II,1175,1970

40) FISKEN R.A. ,GYDE O.H.S. ,KUNDI M.S. ,STABLEFORTH D.E.
Venous thrombosis ,heparin-induced antithrombin III-deficiency ,and factor VIII
Lancet II,1231,1977

41) FORTH W. ,RUMMEL W.
Antikoagulantien und Fibrinolytika
In: FORTH W. ,HENSCHLER D. ,RUMMEL W.:
Pharmakologie und Toxikologie
2.Auflage 1977 ,Wissenschaftsverlag /Mannheim
S. 251

42) GANDOLFO G.M. ,TORRESI M.V.
The influence of heparin on the immunochemical evaluation of antithrombin III by electroimmunoassay
Haematologica 63,512,1978

43) GERENDAS M.
Die Thrombininaktivierung als Enzymprozeß
Thrombos.Diathes.haemorrh. 4,56,1960

44) GODAL H.C. ,RYCH M. ,LAAKE K.
Progressive inactivation of purified factor VII by heparin and antithrombin III
Thromb.Res. 5,773,1974

45) HEDNER U. ,NILSSON I.M.
Antithrombin III in a clinical material
Thromb.Res. 3,631,1973

46) HENSEN A. ,LOELIGER E.A.
Antithrombin III ; its metabolism and its function in blood coagulation
Thrombos.Diathes.haemorrh. 9,Suppl.1,1963

47) HIGHSMITH R.F. ,ROSENBERG R.D.
The inhibition of human plasmin by human antithrombin-heparin cofactor
J.Biol.Chem. 249,4335,1974

48) HILLENBRAND P. ,PARBHOO S.P. ,JEDRYCHOWSKI A. , SHERLOCK S.
Significance of intravascular coagulation and fibrinolysis in acute hepatic failure
Scand.J.Gastroenterol. 8,Suppl.19,133,1973

49) HOLMER E. ,SÖDERSTRÖM G. ,ANDERSSON L.O.
Studies on the mechanism of the rate-enhancing effect of heparin on the thrombin-antithrombin III-reaction
Eur.J.Biochem. 93,1,1979

50) HOROWITZ H.I.
Assays of factor V
In: BANG N.U. ,BELLER F.K. ,DEUTSCH E. ,MAMMEN F.K.
Thrombosis and Bleeding Disorders
Georg Thieme Verlag /Stuttgart 1971
Academic Press ,New York
p. 186

51) HORVATH T. ,NAGY I. ,GOGL A.
Study of the activity of antithrombin III in latent cholestasis
Acta Med.Acad.Sci.Hung. 35,105,1978

52) INNERFIELD I. ,ANGRIST A. ,BOYD L.J.
The plasma antithrombin III titer in incipient and advanced liver failure
Gastroenterology 20,417,1952

53) KAHLE L.H. ,SCHIPPER H.G. ,JENKINS C.S.P. ,TEN CATE J.W.
Evaluation of an automated antithrombin III-method
Thromb.Res. 12,1003,1978

54) KAHLE L.H. ,JENKINS C.S.P. ,ALI-BRIGGS E. ,TEN CATE J.W.
Comparison of different substrates and thrombin preparations
Thromb.Res. 13,645,1978

55) KAPLAN A. ,SAVORY J.
Cellulose acetate electrophoresis of proteins of serum, cerebrospinal fluid, and urine
Standard Methods of Clinical Chemistry 6,13,1970

56) v.KAULA E. ,v.KAULA K.N.
Antithrombin III and diseases
Am.J.Clin.Pathol. 48,69,1967

57) v.KAULA E. ,v.KAULA K.N.
Oral contraceptives and low antithrombin III activity
Lancet I,36,1970

58) KOLLER F.
Theory and experience behind the use of coagulation tests in diagnosis and prognosis of liver disease
Scand.J.Gastroenterol. 8,Suppl.19,51,1973

59) KOWALSKI S. ,FINLAY T.H.
Heparin and the inactivation of thrombin by antithrombin III
Thromb.Res. 14,387,1979

60) KRISPER H. ,PESCHL L. ,RETTENBACHER-DÄUBNER H. , NEUMAYR A.
Cholinesterase bei Leberzirrhose
Med.Klin. 66,86,1971

61) KUPFER H.G. ,GEE W. ,EWALD A.T. ,TURNER E.
Statistical correlation of liver function tests with coagulation factor deficiencies in Laennecs cirrhosis
Thrombos.Diathes.haemorrh. 10,317,1963

62) LANE J.L. ,BIRD P. ,RIZZA C.R.
A new assay for the measurement of total progressive antithrombin
Br.J.Haematol. 30,103,1975

63) LANGDELL R.D.
Partial thromboplastin time techniques
In: BANG N.U. ,BELLER F.K. ,DEUTSCH E. ,MAMMEN E.F.:
Thrombosis and Bleeding Disorders
Georg Thieme Verlag /Stuttgart 1971
Academic Press ,New York
p. 76

64) LASCH H.G.
Über die Hemmung von Antithrombin durch Faktor VII
Dtsch.Arch.Klin.Med. 201,671,1955

65) LASCH H.G. ,HEENE D.H.
Heparin therapy of diffuse intravascular coagulation
Thrombos.Diathes.haemorrh. 33,105,1974

66) LEARNED L.A. ,BLOOM J.W. ,HUNTER M.J.
The antithrombin-activity of alpha-1-protease-inhibitor; the antitrypsin-activity of antithrombin III
Thromb.Res. 8,99,1976

67) LEE A.K.Y. ,CHAN V. ,CHAN T.K.
The identification and localisation of antithrombin III in human tissues
Thromb.Res. 14,209,1979

68) MACHOVICH R. ,BLASKO G. ,PALOS L.A.
Action of heparin on thrombin-antithrombin-reaction
Biochem.Biophys.Acta 379,193,1975

69) MACHOVICH R.
Effect of calcium phosphate on thrombin and its
sensitivity to heparin and antithrombin III
Thromb.Res. 9,123,1976

70) MACHOVICH R. ,BLASKO G. ,BORSODI A.
Inactivation of alpha- and beta-thrombin by anti-
thrombin III and heparin
Thrombos.Haemostas. 36,503,1976

71) MACHOVICH R. ,ARANYI P.
Effect of heparin on thrombin inactivation by
antithrombin III
Biochem.J. 173,869,1978

72) MACKIE I. ,HOWARTH D. ,BROZOVIC M.
Antithrombin III immunoprecipitation pattern
Thromb.Res. 10,159,1977

73) MANCINI G. ,CARBONARA A.O. ,HEREMANS J.F.
Immunochemical quantitation of antigens by single
radial immunodiffusion
Immunochemistry 2,235,1965

74) MANUCCI I. ,DIOGUARDI N. ,DEL NINO E. ,MANUCCI P.M.
Value of normotest and antithrombin III in the
assessment of liver function
Scand.J.Gastroenterol. 8,Suppl.19,103,1973

75) MARCINIAK E. ,FARLEY C.H. ,DE SIMONE P.A.
Familial thrombosis due to antithrombin III deficiency
Blood 43,219,1974

76) MARCINIAK E.
Antithrombin III and heparin inactivation in thrombin
involving reactions
Thrombos.Haemostas. 38,486,1977

77) MARCINIAK E. ,GOCKERMAN J.P.
Heparin-induced decrease in circulating antithrombin III
Lancet II,581,1977

78) MARKWARDT F. ,WALSMANN P.
Untersuchungen über den Mechanismus der Antithrombin-
wirkung des Heparins
Hoppe Seylers Z.Physiol.Chem. 317,64,1959

79) MC GREGOR I.R. ,LANE D.A. ,KAKKAR V.V.
Evidence for a plasma inhibitor of the heparin accelerated
inhibition of factor Xa by antithrombin III
Biochem.Biophys.Acta 586,584,1979

80) MEDEN-BRITTH G. ,MILLER-ANDERSSON M. ,OLSSON P.
Studies on human plasma antithrombin isolated on heparin gel
Thromb.Res. 9,369,1976

81) MENDELSOHN G. ,GOMPERTS E.D. ,GURWITZ D.
Severe antithrombin III deficiency in an infant associated with multiple arterial and venous thromboses
Thrombos.Haemostas. 36,495,1976

82) MINZ P.D. ,BLATT P.M. ,KUHNS W.J. ,ROBERTS H.R.
Antithrombin III in fresh frozen plasma ,cryoprecipitate , and cryoprecipitate-depleted plasma
Transfusion 19,597,1979

83) MONKHOUSE F.C. ,FRANCE E.S. ,SEEGERS W.H.
Studies on the antithrombin and heparin cofactor activities of a fraction adsorbed from plasma by aluminium hydroxide
Circ.Res. 3,397,1955

84) MONKHOUSE F.C.
The influence of inorganic salts on plasma-antithrombin-activity
Thrombos.Diathes.haemorrh. 9,387,1963

85) NALLI G. ,MAJOLINO I. ,PANIZZA P. ,ASCARI E.
Antithrombin III immunoelectrophoretic pattern in DIC
Thromb.Res. 13,303,1978

86) NOSSLIN B.
The direct diazo reaction of bile pigments in serum
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 12,Suppl.49,54,1960

87) O BRIEN J.R. ,ETHERINGTON M.D.
Effect of heparin and warfarin on antithrombin III
Lancet II,1232,1977

88) ODEGARD O.R. ,LIE M. ,ABILDGAARD U.
Heparin-cofactor-activity measured with an amidolytic method
Thromb.Res. 6,287,1975

89) ODEGARD O.R. ,TEIEN A.N.
Antithrombin III ,heparin-cofactor ,antifactor Xa in a clinical material
Thromb.Res. 8,173,1976

90) ODEGARD O.R. ,LIE M.
Simultaneous inactivation of thrombin and factor Xa by AT III ;influence of heparin
Thromb.Res. 12,697,1978

91) OSTERUD B. ,MILLER-ANDERSSON M. ,ABILDGAARD U. ,PRYDZ H.
The effect of antithrombin III on the activity of the coagulation factors VII ,IX and X
Thrombos.Haemostas. 35,295,1976

92) PEPPER D.S. ,BANHEGYI D. ,CASH J.D.
The different forms of antithrombin III in serum
Thrombos.Haemostas. 38,494,1977

93) PILZ W.
Cholinesterasen
In: BERGMEYER H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse
3.Auflage 1974 Band I ,Verlag Chemie /Weinheim
S. 862

94) PORTER P. ,PORTER M.C. ,SHANBERGE J.N.
Heparin cofactor and plasma antithrombin in relation
to the mechanism of inactivation of thrombin by heparin
Clin.Chim.Acta 17,189,1967

95) REEVE E.B.
Steady state relations between factors X ,Xa ,II ,IIa ,
antithrombin III and alpha-2-macroglobulin in thrombosis
Thromb.Res. 18,19,1980

96) RICHTERICH R.
Enzymdiagnostik der Leberkrankheiten
Schweiz.Med.Wochenschr. 38,1363,1963

97) RIZZA C.R. ,WALKER W.
One-stage prothrombin time techniques
In: BANG N.U. ,BELLER F.K. ,DEUTSCH E. ,MAMMEN E.F.:
Thrombosis and Bleeding Disorders
Georg Thieme Verlag /Stuttgart 1971
Academic Press ,New York
p. 92

98) ROKA L. ,BLEYL H.
Die Rolle von Antithrombin III bei gestörter Hämostase
Folia Haematol. 104,707,1977

99) ROKA L. ,BLEYL H.
Gesamtes und aktiviertes Antithrombin III -
Wirkung und Nachweis
Z.Med.Lab.Diagn. 20,68,1979

100) ROSENBERG R.D. ,DAMUS P.S.
The purification and mechanism of action of human
antithrombin-heparin-cofactor
J.Biol.Chem. 248,6490,1973

101) ROSENBERG J.S. ,BEELER D.L. ,ROSENBERG R.D.
Activation of human prothrombin by highly purified
human factors V and Xa in the presence of human
antithrombin
J.Biol.Chem. 250,1607,1975

102) ROSENBERG J.S. ,MC KENNA P.W. ,ROSENBERG R.D.
Inhibition of human factor IXa by human antithrombin
J.Biol.Chem. 250,8883,1975

103) SAS G. ,BLASKO G. ,BANHEGYI D. ,JAKO J. ,PALOS L.A.
Abnormal antithrombin III (antithrombin III 'Budapest')
as a cause of familial thrombophilia
Thrombos.Diathes.haemorrh. 32,105,1974

104) SAS G. ,PEPPER D.S. ,CASH J.D.
Plasma and serum antithrombin III - differentiation by
crossed immunoelectrophoresis
Thromb.Res. 6,87,1975

105) SAS G. ,PEPPER D.S. ,CASH J.D.
Investigations on antithrombin III in normal plasma
and serum
Br.J.Haematol. 30,265,1975

106) SAS G. ,PEPPER D.S. ,CASH J.D.
Further investigations on antithrombin III in the plasmas
of patients with the abnormality of 'Antithrombin III
Budapest'
Thrombos.Diathes.haemorrh. 33,564,1975

107) SAS G. ,PEPPER D.S.
Detection of thrombin-antithrombin-complex by crossed
immunoelectrophoresis
Thromb.Res. 9,95,1976

108) SCHIPPER H.G. ,KAHLE L. ,JENKINS C.S.P. ,TEN CATE J.W. ,
VEENHOF C. ,SINAASAPPEL M.
Heparin-induced decrease in circulating antithrombin III
Lancet I,209,1978

109) SCHIPPER H.G. ,JENKINS C.S.P. ,KAHLE L.H. ,TEN CATE J.W.
Antithrombin III transfusion in disseminated intravascular
coagulation
Lancet I,854,1978

110) SCHMIDT E. ,SCHMIDT F.W.
Classification of acute and chronic liver diseases
Scand.J.Gastroenterol. 8,Suppl.19,13,1973

111) SCHRÖER H.
Assay for prothrombin
In: BANG N.U. ,BELLER F.K. ,DEUTSCH E. ,MAMMEN E.F.:
Thrombosis and Bleeding Disorders
Georg Thieme Verlag /Stuttgart 1971
Academic Press ,New York
p. 175

112) SCHULZ F.H.
Eine einfache Bewertungsmethode von Leberparenchym-
schäden (volumetrische Fibrinbestimmung)
Acta hepatol. 3,306,1955

113) SCHWICK H.G.
Assays for factor IX
In: BANG N.U. ,BELLER F.K. ,DEUTSCH E. ,MAMMEN E.F.:
Thrombosis and Bleeding Disorders
Georg Thieme Verlag /Stuttgart 1971
Academic Press ,New York
p. 200

114) SEEGERS W.H. ,MILLER K.D. ,ANDREWS E.B. ,MURPHY R.C.
Fundamental interactions and effect of storage ,ether , adsorbants and blood clotting on plasma antithrombin activity
Am.J.Physiol. 169,700,1952

115) SEEGERS W.H.
Antithrombin III. Theory and clinical applications
Am.J.Clin.Pathol. 69,367,1978

116) SPENGLER G.A. ,RIVA G.
Die Bedeutung der Serumeiweißuntersuchung in der Leberdiagnostik
Schweiz.Med.Wochenschr. 38,1358,1963

117) STEAD N. ,KAPLAN A.P. ,ROSENBERG R.D.
Inhibition of activated factor XIIa by antithrombin-heparin-cofactor
J.Biol.Chem. 251,6481,1976

118) STEFANINI M.
Antithrombin activity of stored plasma
Am.J.Clin.Pathol. 18,537,1948

119) STRAUB P.W.
A case against heparin therapy of intravascular coagulation
Thrombos.Diathes.haemorrh. 33,107,1974

120) STÜRZEBECHER J.
Untersuchungen zur Reaktionsweise des Heparins
Folia Haematol. 104,731,1977

121) STÜRZEBECHER J.
Role of heparin in the interaction of serine proteases with antithrombin III
Acta Biol.Med.Ger. 36,1893,1977

122) STÜRZEBECHER J. ,MARKWARDT F.
Role of heparin in the inactivation of thrombin , factor Xa ,and plasmin by antithrombin III
Thromb.Res. 11,835,1977

123) SVENDSON L. ,BLOMBÄCK B. ,BLOMBÄCK M. ,OLSSON P.
Synthetic chromogenic substrates for determination of trypsin ,thrombin ,and thrombin-like enzymes
Thromb.Res. 1,267,1972

124) SZASZ G.
Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
In: BERGMEYER H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse
3.Auflage 1974 Band I ,Verlag Chemie /Weinheim
S. 757

125) TAKEDA Y. ,KOBAYASHI N.
Studies of heparin affinity to antithrombin III and other proteins in vitro and in vivo
Thrombos.Haemostas. 38,685,1977

126) TEIEN A.N.
Heparin elimination in patients with liver cirrhosis
Thrombos.Haemostas. 38,701,1977

127) THALER E.
Disseminierte intravaskuläre Gerinnung: Antithrombin III und Heparin
Folia Haematol. 104,740,1977

128) TRIANTAPHYLLOPOULOS D.C. ,TRIANTAPHYLLOPOULOS E.
Thrombin clotting time of plasma
In: BANG N.U. ,BELLER F.K. ,DEUTSCH E. ,MAMMEN E.F.:
Thrombosis and Bleeding Disorders
Georg Thieme Verlag /Stuttgart 1971
Academic Press ,New York
p. 257

129) VOLKERT M.
Studies on the antithrombin content of the blood and its relation to heparin
Acta Physiol.Scand. 5,Suppl.15,1942

130) WAUGH D.F. ,FITZGERALD M.A.
Quantitative aspects of antithrombin and heparin in plasma
Am.J.Physiol. 184,627,1956

131) WESSLER S.
Small doses of heparin and a new concept of hypercoagulability
Thrombos.Diathes.haemorrh. 33,81,1974

132) WOLF P.
Oral contraceptives and low antithrombin III-activity
Lancet I,144,1970

133) YIN E.T. ,WESSLER S. ,STOLL P.J.
Identity of plasma-activated factor X-inhibitor with antithrombin III and heparin-cofactor
J.Biol.Chem. 246,3712,1971

134) YIN E.T.
Effect of heparin on the neutralisation of factor Xa and thrombin by the plasma alpha-2-globulin inhibitor
Thrombos.Diathes.haemorrh. 33,43,1974

Lebenslauf

Am 10. Februar 1956 wurde ich als Sohn des Hans Schwandner , Diplom-Kaufmann und seiner Frau Ruth ,geb. Deck in Ludwigshafen /Rh. geboren.
Von 1963 - 1966 besuchte ich die Grundschule in Speyer , von 1966 - 1968 das Hans-Purrmann-Gymnasium in Speyer und von 1968 - 1976 das Theodor-Schwann-Gymnasium in Neuss.
Im Mai 1976 bestand ich das Abitur (mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig).
Zum Wintersemester 1976 / 77 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf.
Im August 1978 legte ich die ärztliche Vorprüfung ,im August 1979 den ersten Teil und im August 1981 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung in Düsseldorf ab.
Seit Oktober 1981 befinde ich mich in der Ausbildung im Praktischen Jahr am Evangelischen Krankenhaus Bethesda in Duisburg.

Gregor Schwandner